

備的にメニエール病の関連遺伝子解析を行った。

[参考文献]

- Doi K, et al. Meniere's disease is associated with single nucleotide polymorphisms in the human potassium channel genes, KCNE1 and KCNE3. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005;67(5):289-93.
- Claudia C, et al. Molecular Analysis of Aquaporin Genes 1 to 4 in Patients with Meniere's Disease. *Cell Physiol Biochem* 2010;26:787-792
- Jeffrey T, et al. Sequence Variants in Host Cell Factor C1 Are Associated With Ménière's Disease. *Otol Neurotol*. 2008 June ; 29(4): 561-566.
- Campbell C, et al. Polymorphisms in KCNE1 or KCNE3 Are Not Associated With Meniere's Disease in the Caucasian Population. *Am J Med Genet A* 2010 Jan;152A(1):67-74.

Function	Gene/Protein
water channel	AQP2, AQP3, AQP4, AQP5
K ⁺ transport within stria vascularis	KCNE1, KCNE3
HSV entry/transcription	HCFC1
HSV susceptibility/reaction	CASP3, RENBP
others	PON1, UCP2, CFH, PADI4, IL4R, SOD1

表 1

今回 SNPs 解析の候補とした
遺伝子とその機能

結果(1次解析)

SNPs	Gene	X ² p-value Alleles	Genotypes
rs467199	AQP2	0.347	0.564
rs3759126	AQP2	0.172	0.351
rs2227285	AQP3	0.757	0.072
rs162004	AQP4	0.684	0.325
rs3736309	AQP5	0.668	0.748
rs3759129	AQP5	0.690	0.623
rs2834502	KCNE1	0.329	0.688
rs1805127	KCNE1	0.670	0.247
rs2270676	KCNE3	0.304	0.169
rs17421	HCFC1	0.329	0.088
rs762653	HCFC1	0.602	0.296
rs1049316	CASP3	0.076	0.074
rs2269372	RENBP	0.842	0.514
rs800292	CFH	0.255	0.235
rs662	PON1	0.002	0.007
rs660339	UCP2	0.029	0.045
rs1748033	PADI4	0.007	0.007
rs1801275	IL4R	0.010	0.009
rs4998557	SOD1	0.000	0.001

表 2 関連解析における結果 (1 次解析)

結果(2次解析)

SNPs	Gene	X ² p-value Alleles	Genotypes
rs662	PON1	0.512	0.760
rs660339	UCP2	0.238	0.268
rs1748033	PADI4	0.626	0.501
rs1801275	IL4R	0.051	0.123
rs4998557	SOD1	0.621	0.740

表 3 関連解析における結果 (2 次解析)

13. メニエール病非典型例（蝸牛型）に対する3T-MRIの検討

岩佐陽一郎、福岡久邦、吉村豪兼、塚田景大、工 穰、宇佐美真一（信州大）

[はじめに]

メニエール病非典型例（蝸牛型）は難聴や耳閉塞感を繰り返す疾患であり、その診断基準は「難聴、耳鳴、耳閉塞感などの聴覚症状の増悪・軽快を反復するが、めまい発作を伴わない」とされる（メニエール病診療ガイドライン）。特徴的な難聴（低音部の閾値上昇）やメニエール病確実例に移行する症例もあることから、疾患の病態として内リンパ水腫の関与が示唆されている。

一方、ガドリニウム鼓室内投与後の3T-MRIにより内リンパ水腫を評価できるようになった。当施設でも2008年より両側のガドリニウム鼓室内投与後のMRIを行い、内リンパ水腫の診断に有効であることを報告してきた。

そこで今回我々はメニエール病非典型例（蝸牛型）患者に同検査を施行し、内リンパ水腫の有無を評価した。また、本疾患における内リンパ水腫の画像所見からの特徴や割合、その他の臨床所見との関連などを検討したので報告する。

[対象と方法]

2008年～2012年に当院にて鼓室内投与を行ったメニエール病非典型例6名を対象とした。男性2人、女性4人、平均年齢は55.8歳であった。

イオントフォレーゼにて鼓膜麻酔を行い、生理食塩水にて8倍希釈したガドリニウム（オムニスキャン）を23Gカテラン針にて両側の鼓室内に0.6～0.8cc程度注入し、約24時間後に3T-MRIを施行し造影程度の左右差を比較検討した。

また、これらの症例について発作の頻度、聴力低下の確認回数（問診ベースではなく純音聴力検査にて確実な聴力低下を認めた回数）、聴力型、耳閉感、耳鳴、発作時の聴力閾値（125、250、500、1000Hzの平均値とした）を検討した。

[結果]

今回検討を行った6症例のうち4症例（66.7%）に蝸牛における内リンパ水腫像を認めた。前庭においては明らかな左右差を認めなかった。

内リンパ水腫を認める4例については発作の頻度は月単位であり、純音聴力検査にて悪化の確認回数は3～7回と複数回認めているのに対し、水腫を認めない症例では発作の頻度は日単位で、悪化の確認回数も1回のみであった。耳鳴、耳閉感は全例に認めていた。全例とも発作時の聴力型は低音障害型であり、閾値レベルは水腫の有無で一定の傾向は見られなかった。

[考察]

今回の検討では3T-MRIを施行した症例の66.7%に蝸牛における内リンパ水腫を認めており（図1）、メニエール病非典型例（蝸牛型）の病態として、蝸牛に局限した水腫形成（図2）が病因となっていることが示されたと言える。現状の問題点としては、診断基準にやや曖昧な部分があるため、蝸牛型メニエール病として良いか“迷う”症例が含まれて“しまう”ことが挙げられる。しかし、今回の検討にて3T-MRIを用いることで内リンパ水腫が関連する“真の”メニエール病非典型例患者を診断することが可能であることが示されたと言える。

臨床像に関して、内リンパ水腫を認めた例については一定の傾向が見られた。発作の頻度に関しては、水腫ありの症例では「月単位」での発作であり、水腫なしの症例では「日による」「2,3日おき」など、両群で発作の頻度に違いが認められた。また、今回は問診ベースではなく純音聴力検査にて確実な聴力低下を認め

た回数を発作の回数としたが、その結果、水腫ありの症例では複数回の聴力低下を認めていることがわかる。水腫なしの症例では、問診上では発作を聴取するが、実際に聴力低下をとらえているわけではないことが今回の検討で明らかとなった。聴力閾値の変動が“月単位”で“複数回”とらえられた症例においては画像的にも水腫像を認めた(図3)。メニエール病非定型例(蝸牛型)を疑う症例については定期的な聴力検査を行い、確実な聴力低下をとらえていくことが診断の上で重要であると考えられる。

[結論]

- ・メニエール病非定型例(蝸牛型)6例に対して3T-MRIを行ったところ、4例(66.7%)に蝸牛に限局する内リンパ水腫像を認めた。
- ・メニエール病非定型例(蝸牛型)の病態として蝸牛に限局する内リンパ水腫が関連していることが示された。
- ・聴力閾値の変動が“月単位”で“複数回”とらえられた症例においては画像的にも水腫像を認めた。

[参考文献]

- ・厚生労働省難治性疾患克服事業前庭機能異常に関する調査研究班(2008~2010)編:メニエール病診療ガイドライン. 金原出版, 2011.
- ・Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, Nakata S, Katayama N, Ishida IM: Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope* 2007, 117(3):415-420.
- ・Miyagawa M, Fukuoka H, Tsukada K, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami S: Endolymphatic hydrops and therapeutic effects are visualized in 'atypical' Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 2009, 129(11):1326-1329.
- ・Fukuoka H, Tsukada K, Miyagawa M, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami S: Semi-quantitative evaluation of endolymphatic hydrops by bilateral intratympanic gadolinium-based contrast agent (GBCA) administration with MRI for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 2010, 130(1):10-16.
- ・Fukuoka H, Takumi Y, Tsukada K, Miyagawa M, Oguchi T, Ueda H, Kadoya M, Usami S: Comparison of the diagnostic value of 3 T MRI after intratympanic injection of GBCA, electrocochleography, and the glycerol test in patients with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 2012, 132(2):141-145.

14. メニエール病有酸素運動治療の最新治療成績

高橋正紘（横浜中央クリニック，めまいメニエール病センター）

[はじめに]

2006年8月に受診した発症24年目のメニエール病66歳男性で、8年間固定した60dBの難聴が、連日の有酸素運動により1年後に完治した。これ以降、当施設ではメ病患者全員に、ストレス対策と有酸素運動から成る新治療を実施してきた。2012年11月末までにメ病患者が累計780名に達したので、最新の集計結果と治療成績を報告する。

[対象と方法]

2006年5月から2012年11月末までの6年7ヶ月間、各年度に占めるメ病患者の割合は12.5%から19.3%で、全患者の16.4%を占めた。当施設では全患者について詳細なデータベースを作成しており、今回は780名のメ病確実例の年齢、発症年齢、職業、発症誘因、めまいと聴力の治療成績を集計した。男性325名、女性455名であるが、集計項目により多少の変動がある。

治療は詳細な問診から、発症誘因を突き止め、ストレス対策—我慢や奉仕業務を減らす、発散手段を実践する—と、有酸素運動の実践—年代、環境に応じて定期的に頻回（当初は3回以上、最近は4回以上、連日がベストと勧めている）、1回1時間以上、少し息の上がる運動（速歩、ランニング、エアロバイク、エアロビックダンス、水泳、水中歩行など）—を勧めた。浸透圧利尿薬、抗めまい薬は無効なので全て中止し、不眠のある場合は、必要に応じて睡眠薬を処方した。これらが軌道に乗るまでは月1回の受診、軌道に乗れば2、3ヶ月に1度受診してもらった。

治療成績は、めまいについては1ヶ月以上観察できた男性148名、女性208名の計356名を対象とした。観察期間3ヶ月未満、3ヶ月以上6ヶ月未満、6ヶ月以上1年未満、1年以上に分けて、消失、ほとんどない（数ヶ月に1度あるかないか）、時にある（1、2ヶ月に1度ある）、しばしばある（1、2週間に1回以上ある）の4段階で評価した。

聴力成績は、6ヶ月以上観察できた男性131名、女性149名の計280名を対象とした。聴力レベルから①正常聴力（原則全音域 ≤ 20 dB）、②低音障害（中低音 30 dB \leq ）、③高音障害（高音部 40 dB \leq ）、④全音域障害 40 dB \leq ）の4段階に分類し、最終受診時に初診と比べ1段階以上の変化を改善あるいは悪化と評価した。両側例は左右個別に評価した。

[結果]

1. 年齢と発症年齢（図1）

患者年齢は30代から60代がほぼプラトーで（143名—166名）、全患者の79.2%を占め、平均年齢は男性49.6歳、女性51.1歳であった。発症年齢は30代が最多（189名）、次いで40代（168名）、50代（151名）で、これらで全体の65.1%を占め、平均発症年齢は男性42.5歳、女性44.3歳であった。

2. 罹病期間（図2）

罹病期間を ≤ 1.5 ヶ月、1.5—3ヶ月、3—6ヶ月、0.5—1年、1—2年、2—4年、4—8年、8—16年、16—32年、32年<と対数表示で10期間に分けた。4—8年が最多で、1年以下が199名で全体の25.5%、1年を超え8年以下が373名で47.8%、8年を超えるものが208名で26.7%であった。

3. 職業（図3）

初診時の職業は主婦が最多で182名、次いで事務職125名、無職109名、現場作業76名、販売接客38名、自営業29名、営業職28名、システムエンジニア・プログラマー26名、技術専門職24名、教師21名と続いた。最近の傾向として、多忙な兼業主婦、リストラや経済不安のある派遣労働者、現場作業、シフト制業務

が目立つ。

4. 発症誘因 (図4)

詳細な問診から判明した発症誘因(複数選択あり)は、男女合計では多忙が35.1%、職場ストレスが30.9%、家庭内不和トラブルが17.3%、不明9.6%、家族の病気・死8.8%、介護8.1%、子供家族(親)と同居7.2%、睡眠不足・不良5.6%であった。男女別に見ると、男性では多忙48.6%、職場ストレス46.5%、不明11.1%、家庭内不和トラブル6.8%、睡眠不足・不良6.1%であった。女性は多忙25.5%、家庭内不和トラブル24.8%、職場ストレス19.8%、家族の病気・死12.7%、介護12.5%、子供家族(親)と同居10.5%、不明8.6%、睡眠不足・不良5.3%であった。男性は大多数が職場関連、女性は兼業による多忙、家庭・家族関連の心労であった。

5. めまい治療成績 (図5)

めまいの成績は、観察フォロー期間別にほとんど影響されず、消失有酸素運動の実践で1ヶ月後には著明に改善した。消失とほとんどないの合計は、男性で86%から93.1%、全体で91.9%、女性で84.7%から91.2%、全体で88%であった(図5)。男女間で明らかな違いはなかった。時にある、しばしばあるが少数見られたが、激しい転性めまいは稀で、多くは制御可能範囲で、良性発作性頭位めまい症の合併による可能性もあった。

6. 聴力治療成績 (図6, 7)

聴力の成績は、低音障害では改善が男性27.3%、女性50%、全体で改善40.2%、不変42.8%、悪化16.9%であった。高音障害の改善は男性14.7%、女性25%、全体で改善20.7%、不変57.3%、悪化22%であった。全音域障害の改善は男性29.7%、女性22.8%、全体で改善26.4%、不変73.6%であった。全てを総合すると、男性で改善25.2%、不変64.9%、悪化9.9%、女性で改善31.5%、不変56.4%、悪化12.1%と、女性の成績が男性を上まわった。男女合計すると、改善28.6%、不変60.3%、悪化11.1%であった。

[考察]

過去5年間に受診した、さまざまな聴力、罹病期間、生活環境にあるメ病患者に対し、ストレス対策、有酸素運動の実践、無投薬の治療を実施してきた。新治療は他の現行治療に比べ優れ、患者の満足度も勝っていた。傾向をまとめてみた。①新治療はめまいに著効し、罹病期間と無関係に治療1ヶ月後、大多数でめまいは消失あるいはほとんどないとなった。②有酸素運動の実施頻度が高いほど、1回の運動時間が長いほど、難聴の改善効果が高かった。③同一難聴レベルでは発症早期ほど改善しやすかった。④低音障害は短期間で治りやすく、高音障害、全音域障害の改善には多大の運動量と長期の運動実践が必要であった。⑤両側進行例では、難聴高度側は不変でも、軽度側の聴力改善例が多く見られた。⑥有酸素運動により難聴が不変でも、耳閉塞感や耳鳴の消失・軽減が見られた。⑦難聴の高度進行例では、難聴が改善しても、些細なストレスや体調不良で再悪化しやすい傾向があった。⑧多忙や我慢、奉仕業務の環境や、心労を改善できない例—ストレス対策の困難例—では、有酸素運動の効果は制限された。

これらの結果から、次の結論を引き出すことができる。①メニエール病は明らかに多忙、我慢、奉仕など心労が原因で発症するストレス病である。②ストレス対策、有酸素運動を発症早期に実践すれば、治癒・改善の可能性がきわめて高い。③症状改善に先立ち体調改善を自覚することから、有酸素運動の効果は循環改善と代謝促進による自然治癒力の向上によると考えられる。④進行・固定例では自然治癒力の向上を制限する要因が存在する。⑤進行・固定すると、ストレスにより脆弱となり、些細なストレスや体調不良で増悪しやすくなる。これらの性質は、過大なストレスが内耳恒常性を阻害して、内リンパ水腫を生み、一旦発症すると内耳がストレスに脆弱となり、発症時よりも弱いストレスに曝されても進行する、という仮説(他報告書で記述)を支持している。

現時点では、ストレスを介して何が(脳内化学物質か神経か)、内耳のどこに作用し、内耳恒常性を低下させるかは全く不明である。しかし、高い治療効果から、ストレスによって脆弱となった内耳恒常性を、有酸素運動が回復させることは確実と思われる。新治療が、対症的治療である浸透圧利尿剤や内リンパ嚢開放術

に比べ、治療成績が明らかに優れているのは、下流の症状に対してではなく、上流に近い病因に対する治療であるためであろう。しかし、全音域障害が長らく固定した例では、現在大きなストレスや心労がなくても、難聴を改善するのは容易ではない。高度進行例でも非日常的に連日、多量の有酸素運動を実践した例で、改善、治癒する例もあることから、以前考えられていたように、メ病の難聴は進行例でも可逆的と思われる。しかし、改善状態を維持し続けるには相当期間、多量の有酸素運動を続ける必要がある。明らかに発症早期例や軽症例とは異なっており、罹病長期化で内耳恒常性を低下させる要因がより強く介在するためと思われる。本仮説が正しければ、実験的内リンパ水腫による研究は的外れであり、ストレスの脳科学、脳から内耳へのストレス伝達系をこそ研究対象とすべきであろう。

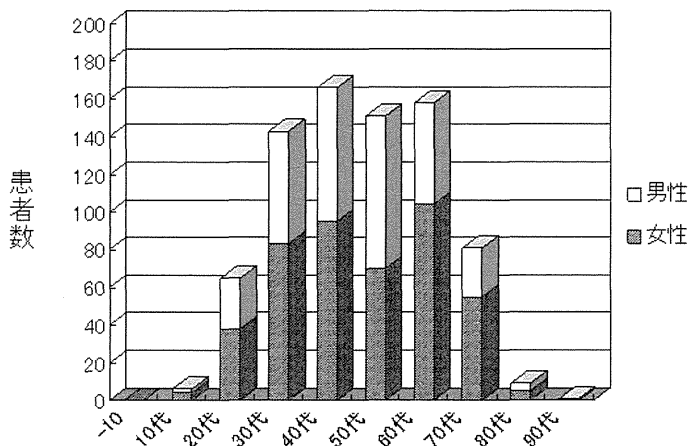
[まとめ]

1. メニエール病 780 名（男性 325 名、女性 455 名）のデータベースを集計分析し、男女別の年齢と発症年齢分布、職業、発症誘因を報告した。さらに、ストレス対策と有酸素運動の新治療による、めまいと聴力の治療成績を男女別に報告した。
2. 男女共に 30 代-50 代の多忙な世代に発症が多く、職業では多忙な兼業主婦、リストラや経済不安のある派遣労働者、現場作業、シフト制業務が目立った。発症誘因は、男性では多忙、職場ストレスが大多数、女性では職場ストレスを除くと、多忙、家庭内不和・トラブル、家族の病気・死、介護、子供（親）と同居、育児など家庭・家族関連の心労が多数を占めた。
3. 新治療により、めまいは観察期間と無関係に 90%近くが、消失あるいはほとんどないとなり、治療開始 1, 2 ヶ月以内に達成された。聴力は低音障害の 40%近くが改善したが、高音障害、全音域障害の改善率は低かった。全体の 280 耳では、改善 28.6%、不変 60.3%、悪化 11.1%で、男女別に見ると改善率は男性 25.2%、女性 31.5%で、女性が男性に勝っていた。聴力不変例においても、有酸素運動で耳閉塞感、耳鳴の改善・消失傾向が見られた。
4. 今回の集計分析結果から、次の結論が得られる。①メ病は多忙、我慢、奉仕など心労が原因となるストレス病である。②ストレス対策、有酸素運動を発症早期に実践すれば、治癒・改善の可能性が高い。③有酸素運動の効果は、循環改善と代謝促進による内耳恒常性の正常化によると考えられる。④進行・固定例では内耳恒常性が低下しており、些細なストレスや体調不良で増悪すると考えられる。

[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* 114: 927-933, 2005
2. 高橋正紘: 有酸素運動で著明に改善したメニエール病進行例の一例. *Otol Jpn* 18: 126-130, 2008
3. 高橋正紘: 生活指導と有酸素運動によるメニエール病の治療 *Otol Jpn* 20: 727-734, 2010
4. 高橋正紘: 有酸素運動導入で一新されたメニエール病の治療と概念. *Equilibrium Res* 70: 204-211, 2011
5. 高橋正紘: ストレス対策と有酸素運動によるメニエール病治療. *耳喉頭頸* 84: 997-1006, 2012

年齢
 男性平均:49.6歳
 女性平均:51.1歳



発症年齢
 男性平均:42.5歳
 女性平均:44.3歳

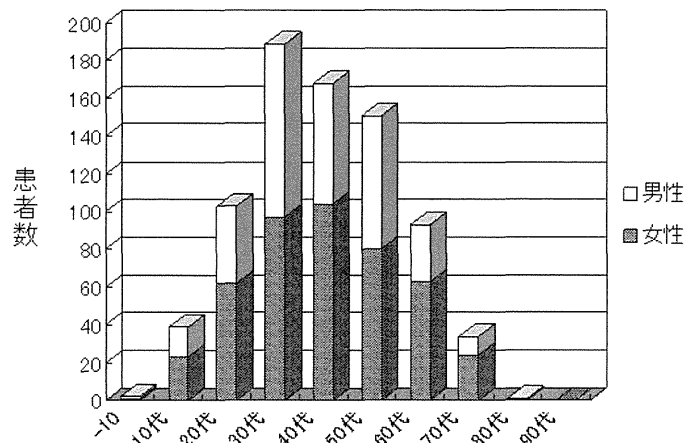


図1: メ病患者780名の男女別の年齢と発症年齢の分布

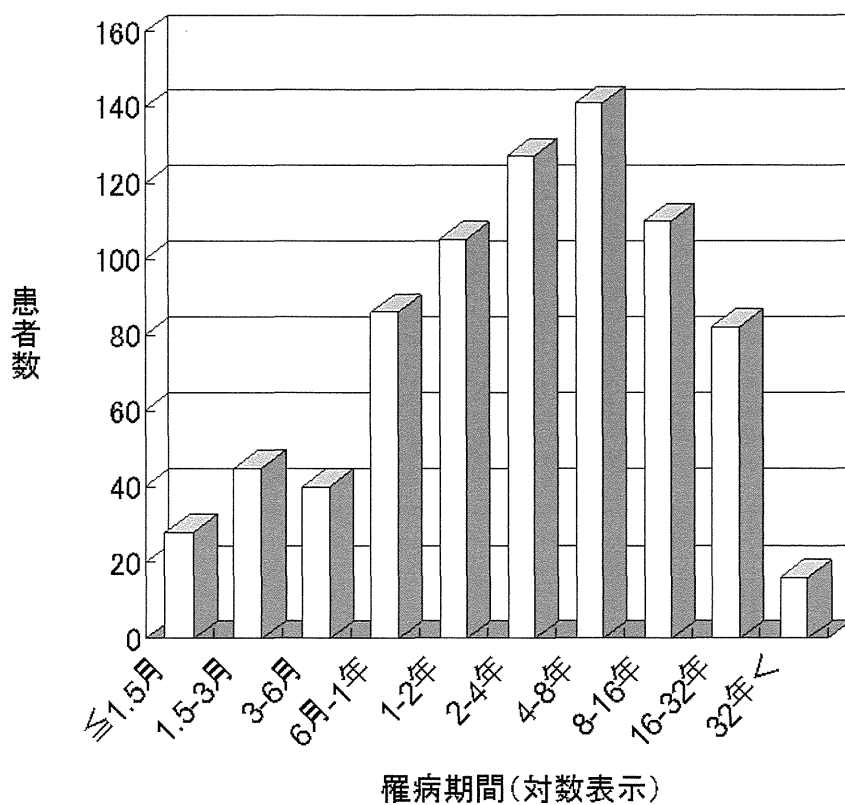


図2: 780名の罹病期間(対数表示)別の患者数

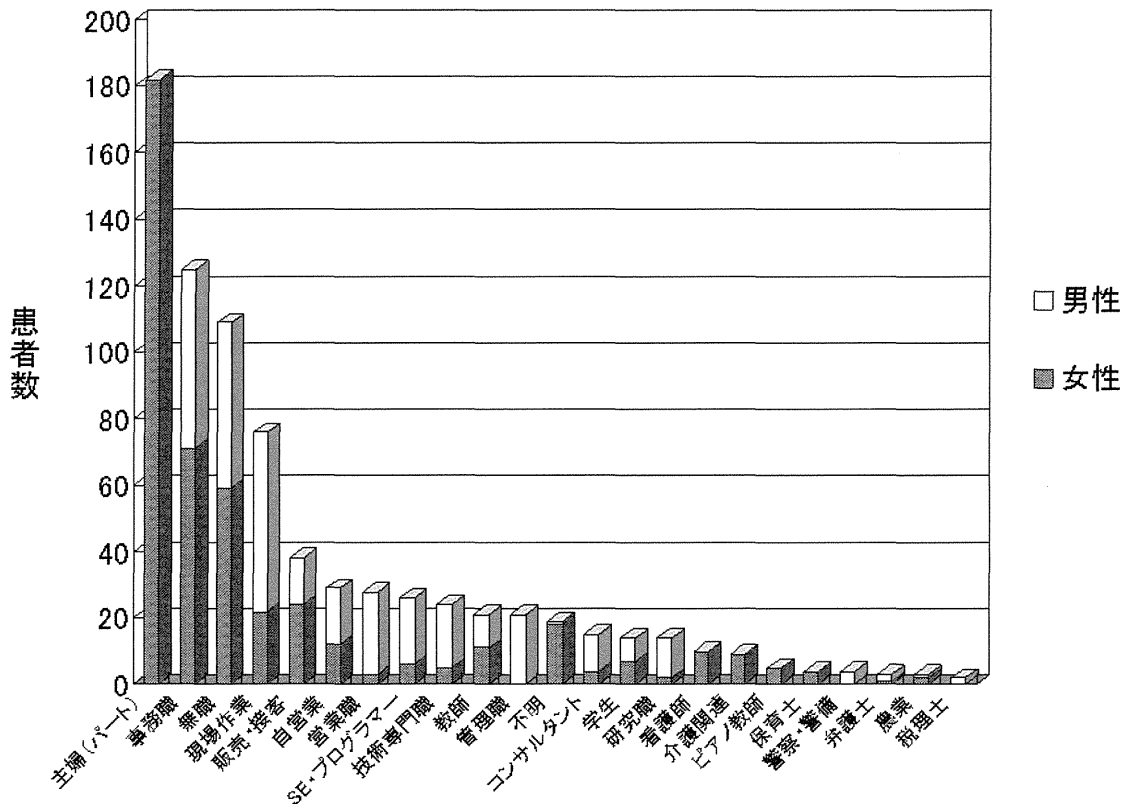


図3：780名の男女別の職種

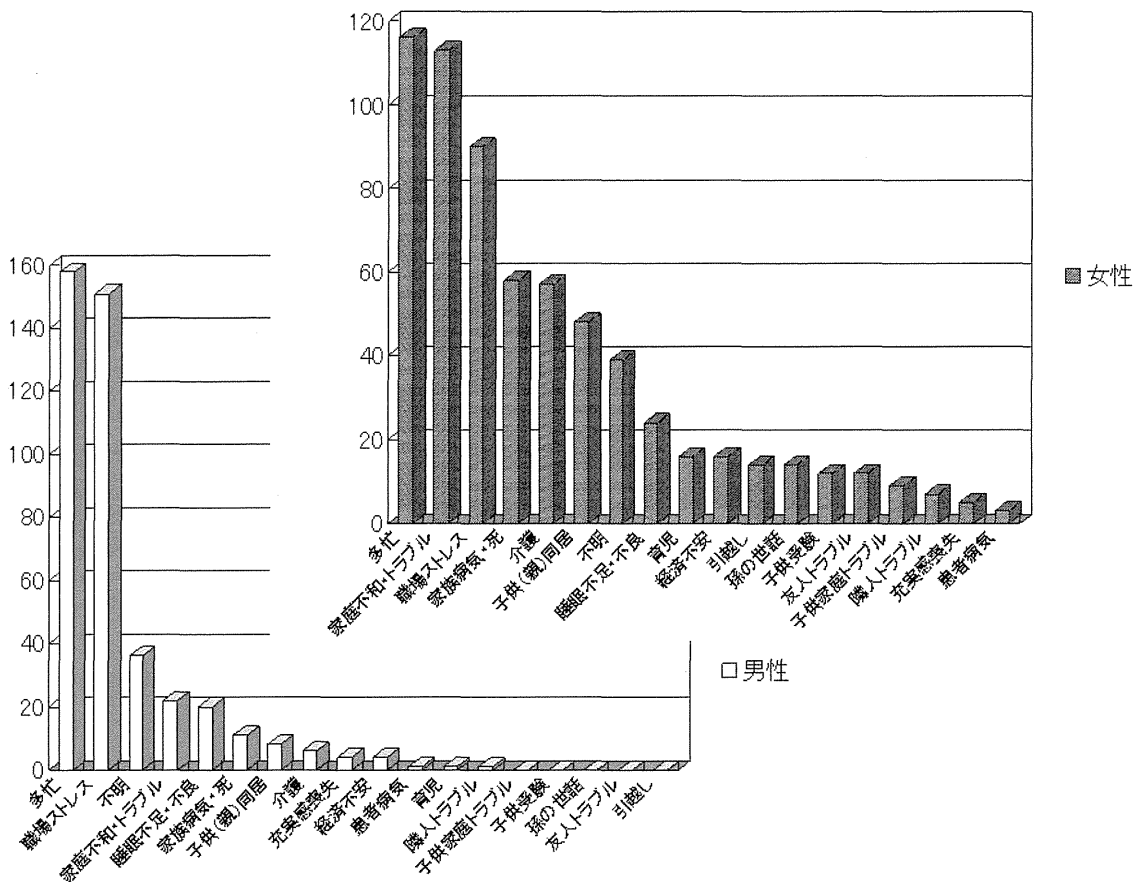


図4：男性325名(左下)と女性455名(右上)の発症誘因(複数選択あり)

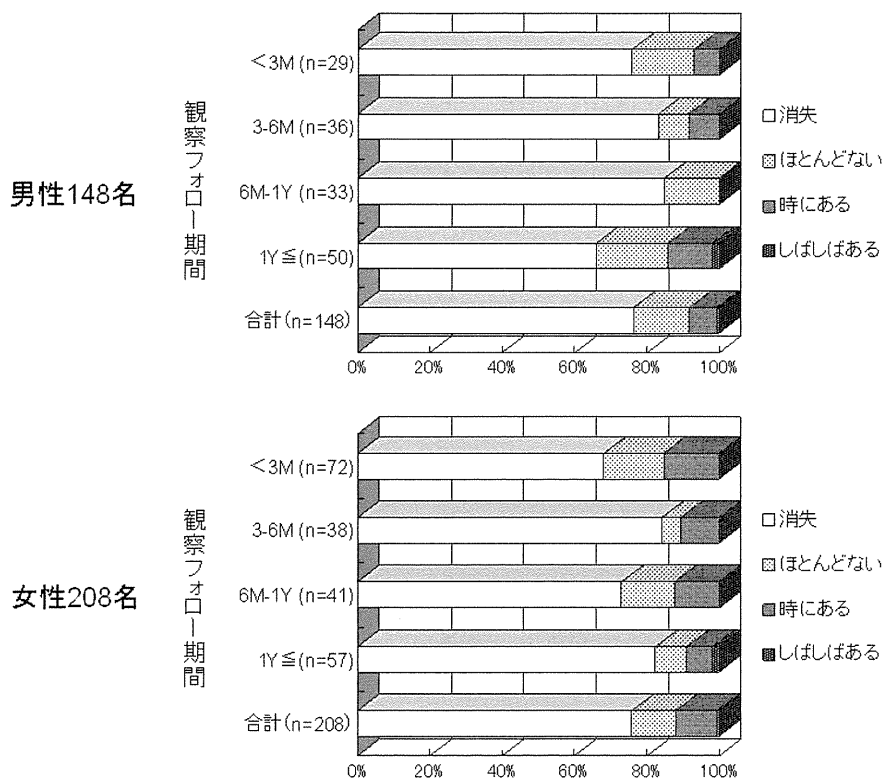


図5：男女別、観察期間別のめまい治療成績

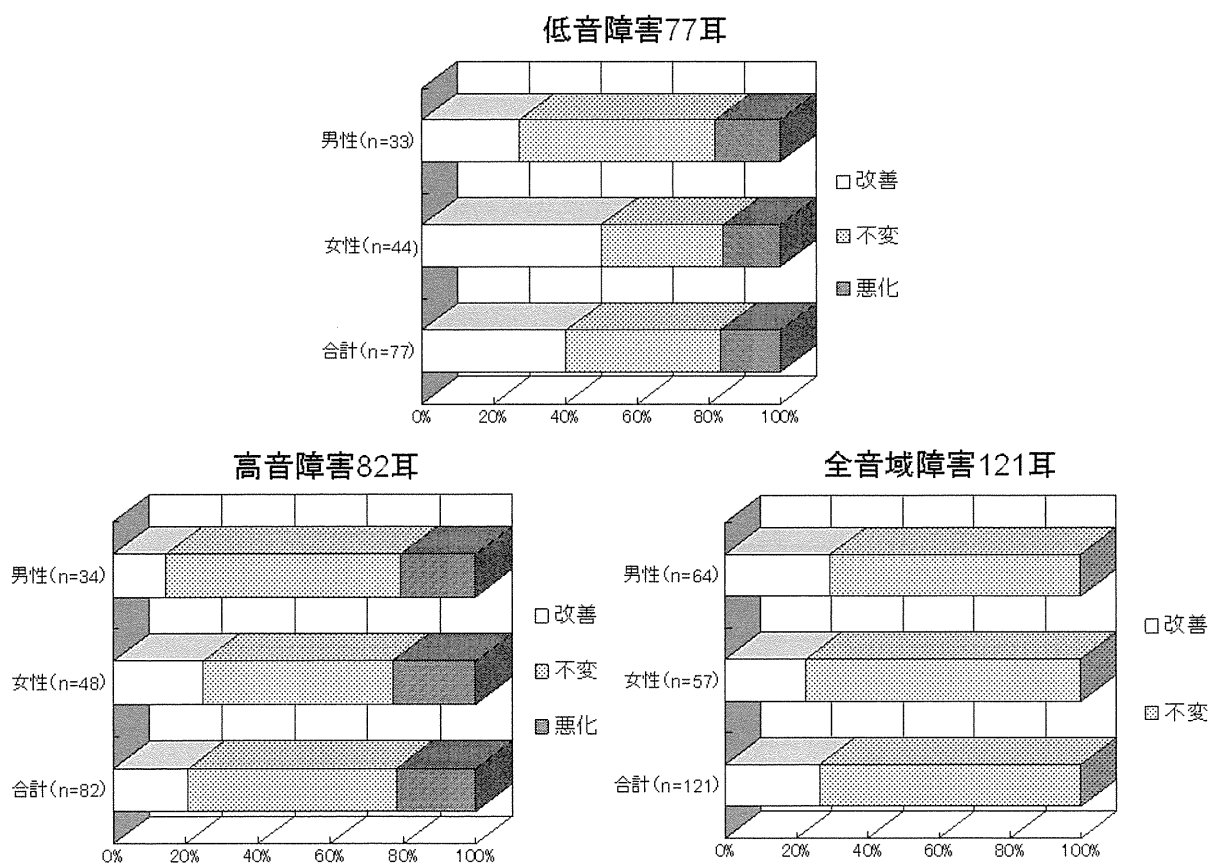


図6：6ヶ月以上観察した280耳の、低音障害（上）、高音障害（左下）、全音域障害（右下）の男女別の治療成績

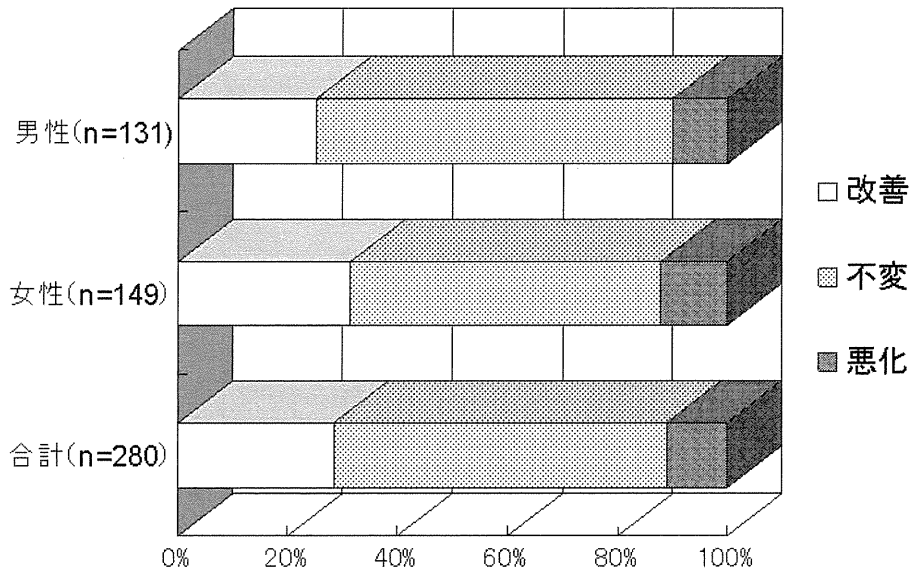


図 7 : 280 耳の男女別の聴力治療成績

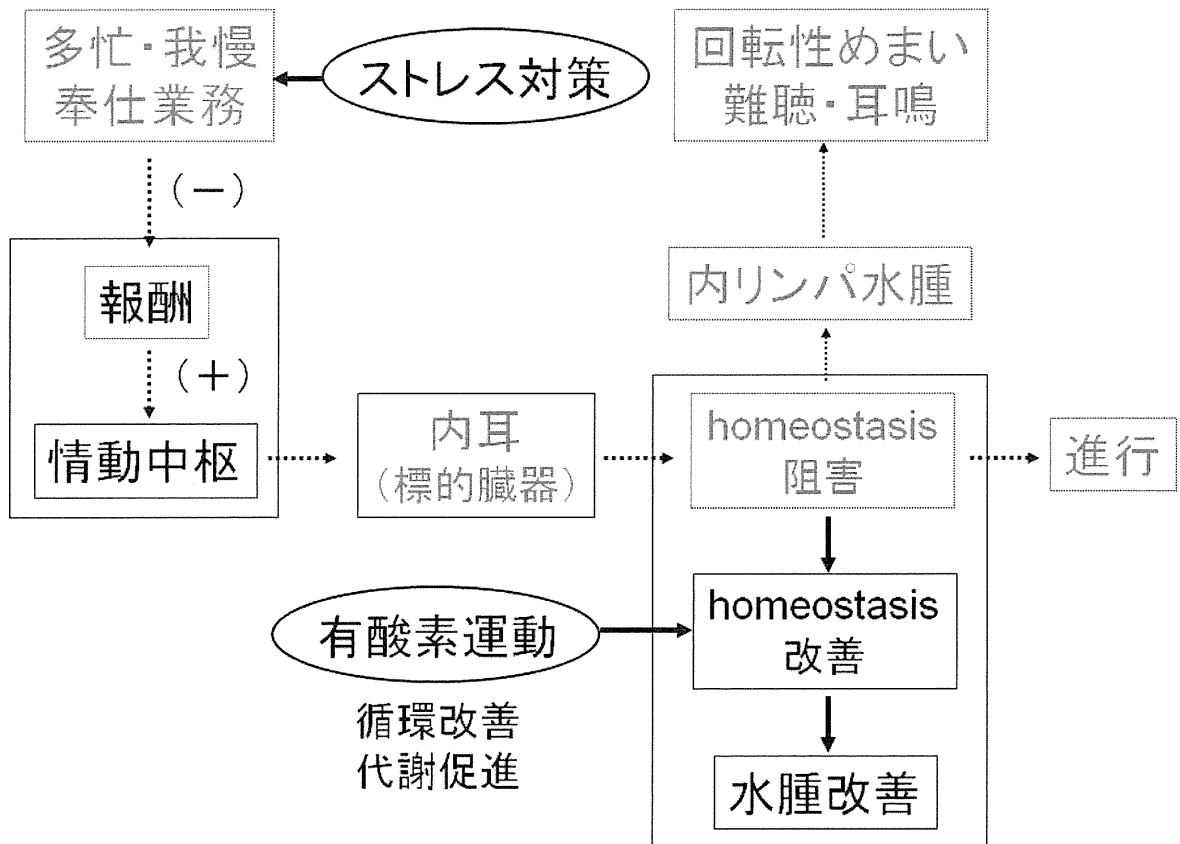


図 8 : メニエール病の発症と進行の仮説と新治療の作用機序—ストレス対策で報酬不足を軽減し、有酸素運動により内耳 homeostasis 改善をはかる—

15. メニエール病の難聴進行が示唆する内耳病態

高橋正紘（横浜中央クリニック，めまいメニエール病センター）

[はじめに]

当施設は平成24年11月末時点で開設6年9ヶ月を迎え、メニエール病患者の累計が780名に達した。少数例の分析で曖昧な特徴も、多数例を集計すると明確になる。今回は難聴の進行様式、患側、両側障害について男女別に集計分析し、調査結果を元にメニエール病の内耳病態を考察した。

[対象と方法]

2006年5月から2012年11月末までの6年7ヶ月間に、4,747名が受診し、780名がメニエール病であった。男性325名、女性455名の初診時聴力図について、罹病期間別（ ≤ 1.5 ヶ月、1.5-3ヶ月、3-6ヶ月、0.5-1年、1-2年、2-4年、4-8年、8-16年、16-32年、32年 $<$ ）に、正常聴力（全音域 ≤ 20 dB）、低音障害（ 30 dB \leq 中低音域）、高音障害（ 40 dB \leq 高音域）、全音域障害（ 40 dB \leq 全音域）の割合を調べた。同様に、罹病期間別に主訴による患側（左耳、右耳、両耳）の割合と、聴力を元にした患側の割合を調べた。

[結果]

3. 初診時の聴力分布.

780名の聴力を、対数表示した罹病期間別に示すと、正常聴力+低音障害の割合はほぼ直線的に減少し、全音域障害の割合は直線的に増加した（図1）。それぞれの近似線との相関係数はそれぞれ0.967と0.979と高い値を示した（図2）。男性325名、女性455名に分けて全音域障害の割合を見たが、明らかな差はなく、近似線との相関係数は男性で0.943、女性で0.978であった。

4. 初診時の患側.

776名の主訴を元にした患側は全体で、左耳が48.7%、右耳が33.8%、両耳が17.5%であった（図3）。左耳が右耳の1.44倍多かった。両側障害は罹病16年までは全体の14%から17.4%であるが、16-32年では37.8%、32年 $<$ では43.8%に上った。一方、聴力を元にした778名の患側は全体で、左耳43.3%、右耳29%、両耳27.6%であった（図3）。罹病16年までの両側障害は11.6%-28.6%と変動が大きく、16-32年で52.4%、32年 $<$ で62.5%であった。左耳が右耳の1.49倍多く、両側障害は主訴を元にした時よりも10%増加した。これより、一側障害で健側の異常を自覚しない例で、健側聴力の低下例がかなりあると言える。

主訴を元にした患側を男女別に見ると、男性323名は左耳48.6%、右耳35.9%、両耳15.5%、女性453名は左耳48.8%、右耳32.2%、両耳19%であった（図4）。聴力を元にした両側障害207例について、難聴重症側を調べると、左=右が50.7%、右>左が15.9%、左>右が33.3%であった。両側障害においても、難聴高度側は左耳が右耳の2.1倍と多かった。

3. 症例. 難聴進行で教訓的な症例を2例供覧する。

症例1. 51歳男性、大手楽器メーカー管理職。名古屋在住。2006年欧州責任者としてドイツに赴任した直後、会議中に右メニエール病を発症、投薬治療で軽快、増悪を反復しつつ、5年後には60-80dBに進行した。欧州10支社を統合し、5年後に帰国し、2012年2月に受診した。右耳は60-85dBに進行していた（図6）。有酸素運動を勧め実践していたが、不景気で楽器の売り上げが減少し、職場プレッシャーがあるためか、受診7ヶ月後の2012年9月には健側の左低音障害を発症し、以降受診していない。

症例2. 62歳男性、無職。25年前、営業職多忙で右メニエール病を発症した。投薬治療を受けていたが徐々に進行し、2008年より右難聴増悪し、左聴力も変動するようになり、2010年6月に受診した。現在は無職であるが、同居する独身の息子が難病クローン病に長らく罹患し、息子の症状の変動に伴って、患者の症状が一進一退してきた。有酸素運動を実践してきたが、最近、左聴力も低下している（図7）。

[考察]

メニエール病は当初、めまいを頻発しつつ、難聴が軽快、増悪を反復し、その後、めまいは軽快しても難聴が次第に進行してしまう。今回の780名の初診時聴力の集計分析も、これを裏付けていた。結果をまとめると、①全音域障害の割合は、罹病期間の対数に正比例して増加する（近似線との相関係数 $R^2=0.979$ ）。②難聴の進行に明らかな男女差はない。③患側は主訴を元にする、左耳が右耳の1.44倍、聴力を元にする、左耳が右耳の1.49倍と、左耳の罹患が明らかに多い。④両側障害は罹病16年を超えると急速に増大し、主訴を元にして38.8%、聴力を元にして54.1%を占める。⑤両側障害207名中、半数は重症度が左右で等しいが、残り半数では難聴高度側は左が右の2.1倍と明らかに多い。

今回の集計で女性が男性の丁度1.4倍であったが、難聴の進行に性差なく、罹患側は男女共に左耳が右耳を上まわり、両側障害においてもこの傾向が明白であった。進行難聴の割合が罹病期間に依存して、早期に急速に、規則的に増加することから、メニエール病には、一旦発症すると自律的に進行する要因があると言える。発症誘因（複数選択可）は、男性では多忙48.6%、職場ストレス46.5%が頭抜けて多く、次いで不明11.1%、家庭内不和6.8%、睡眠不足・不良6.1%であった。女性では多忙25.5%、家庭内不和24.8%、職場ストレス19.8%、家族の病気・死12.7%、介護12.5%、子供と同居10.5%、不明8.6%、睡眠不足・不良5.3%と続いた。男性は職場関連の多忙・心労、女性は兼業による多忙と家族関連の多様な心労であった。

著しい多忙や心労があって発症すると、その後大きな心労がなくても難聴が進行してしまう例が多い。この仕組みを考える上で、参考になる基礎医学論文がある。脳細胞内のCa濃度を調節する蛋白質 IP_3 受容体 IP_3R は、正常であれば細胞ストレスに対し脳を守る働きをしているが、小胞体ストレス—小胞体に異所性蛋白質が蓄積する—により IP_3R 機能が破壊され、神経細胞死を誘導するという内容である。この研究は細胞レベルのミクロの現象を扱っているが、この掲載誌 *Neuron* の表紙絵を飾ったように、意味するところは大きい。脳にはストレス防御機構があるが、過度のストレスに曝されると機能しなくなり、ストレスが毒となって脳機能低下を招く、というメッセージが伝えられる。

メニエール病の内リンパ水腫の成因はいまだ不明であるが、発症誘因の統計からも、また過去の患者と地域住民のアンケート調査の比較からも、我慢や奉仕が心労となって発症することは自明だ。上の基礎研究の概念をメニエール病に適用したものが図8である。多忙や我慢、奉仕的業務を強いられ、期待した感謝や給与、待遇で報われれば、投資は報酬に見合う。しかしこれらが報われなければ（報酬不足）、生物学的に不利なため、通常、この環境から抜け出そうとする。しかし、生来の気性（我慢強く、熱心に励む）や、環境を変えられない事情（看病、介護、育児、条件の悪い労働条件、家庭内不和など）から、この状況がしばしば持続する。情動中枢を介し、ストレスが一種の毒として作用し、たまたま内耳に向かい、内耳の恒常性が阻害され、その結果、内リンパ水腫が生じ、回転性めまいや難聴の症状が発現する。

発症早期には自然治癒力で改善するが、ストレスが長く続くとストレスに脆弱となり、内耳の恒常性低下により病態が自律的に進行してしまう。罹病が長期化すると、大きなストレスや心労がなくても進行してしまうのは、発症後の恒常性の低下が原因と考えられる。有酸素運動は血流や代謝を改善し、内耳恒常性を改善させることで効果があると考えられる。

[結論]

- メニエール病780名の初診時聴力を集計、分析したところ、全音域障害（40dB \leq 全音域）の割合は罹病期間の対数に正比例して（近似直線との相関係数0.979）増加した。進行の仕方に明らかな男女差はなかった。これより、メ病では発症すると、発症早期に急速に難聴が進行すると言える。
- 患側は全体では、主訴を元にする、左耳48.7%、右耳33.8%、両耳17.5%、聴力を元にする、左耳43.3%、右耳29%、両耳27.6%であった。いずれの基準でも罹病16年を超えると急速に両側障害の割合が増加した。患側は男女ともに左耳が49%で差がなく、右耳を上まわり、両側障害においても難聴高度側は左耳が右耳よりも多かった。

7. 難聴の規則的な進行、罹病長期化による健側発症は、ストレス（多忙、我慢、奉仕）が情動中枢を介して内耳に毒として作用し、内耳恒常性を阻害した結果と解釈された。一旦、恒常性が低下すると、些細なストレスによっても病態が進行する確率が高まり、自律的に難聴が進行する可能性が示唆された。

[参考文献]

6. 高橋正紘、大貫純一、小田桐恭子、他：内リンパ水腫の聴力変動に見られる規則性. Otol Jpn13: 135-140, 2003
7. Onuki J, Takahashi M, Odagiri K, et al.: Comparative study of the daily lifestyle of patients with Meniere's disease and controls. Ann Otol Rhinol Laryngol 114: 927-933, 2005
8. 高橋正紘：生活指導と有酸素運動によるメニエール病の治療 Otol Jpn 20: 727-734, 2010
9. 高橋正紘：有酸素運動導入で一新されたメニエール病の治療と概念. Equilibrium Res 70: 204-211, 2011
10. 高橋正紘：ストレス対策と有酸素運動によるメニエール病治療. 耳喉頭頸 84: 997-1006, 2012
11. Mikoshiba K et al.: Mechanism of ER stress-induced brain damage by IP₃ receptor. Neuron 68: 865-878, 2010.

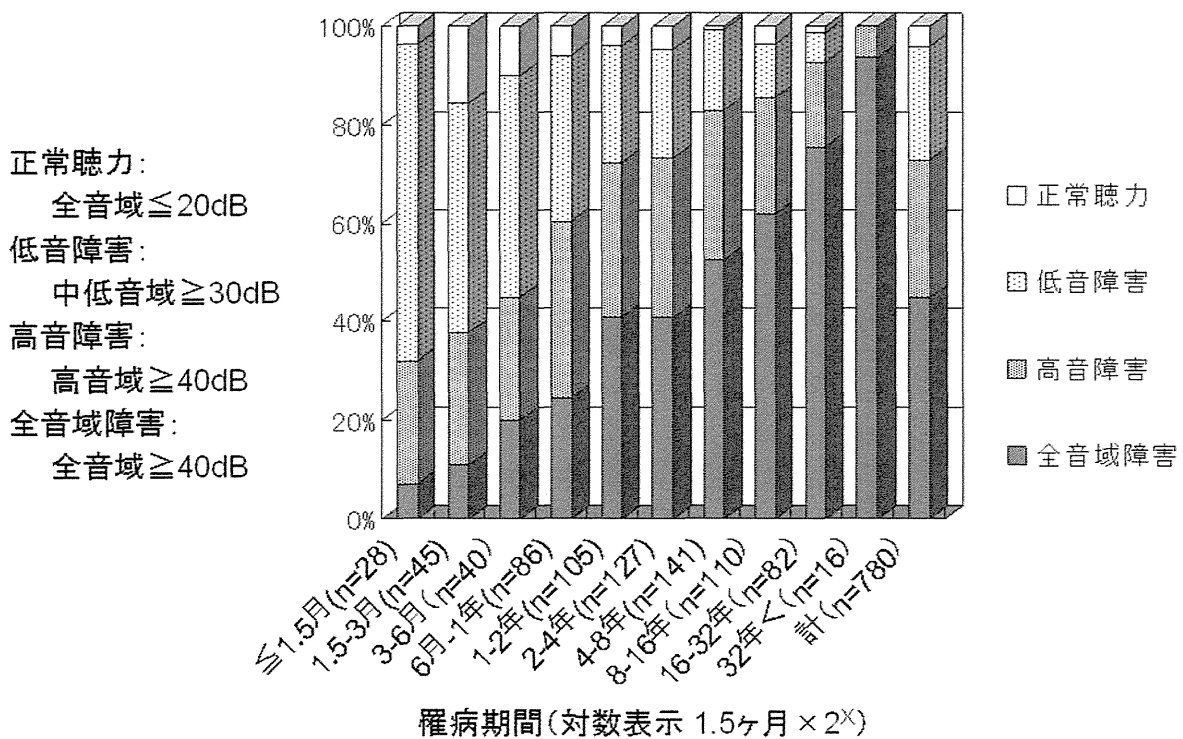


図1：罹病期間を対数表示したときの、メニエール病780名の初診時の聴力分布

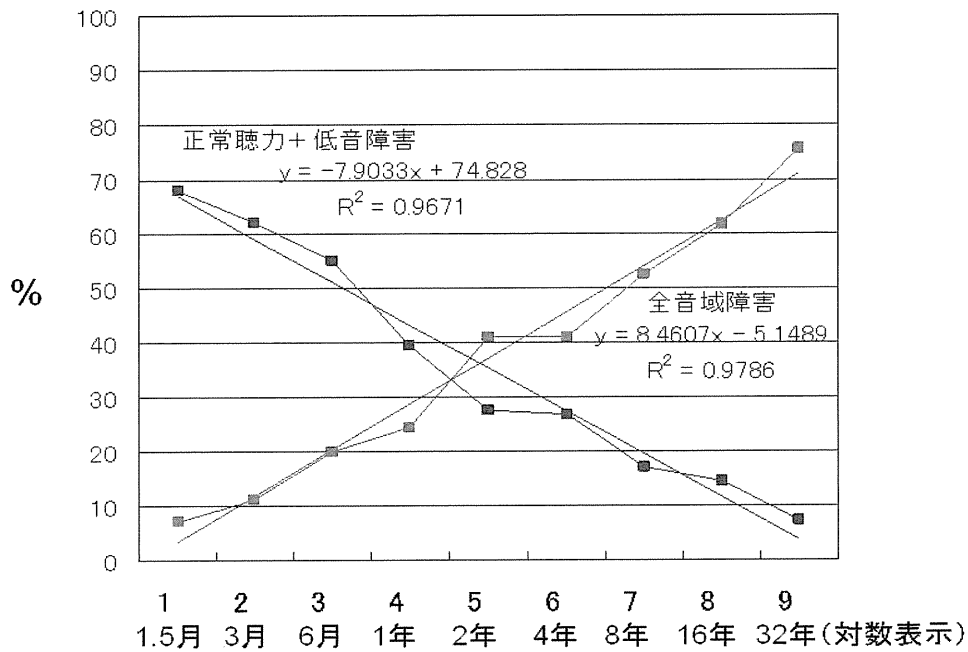


図2：図1の正常聴力+低音障害と全音域障害の割合を%表示し、近似式と相関係数を表す

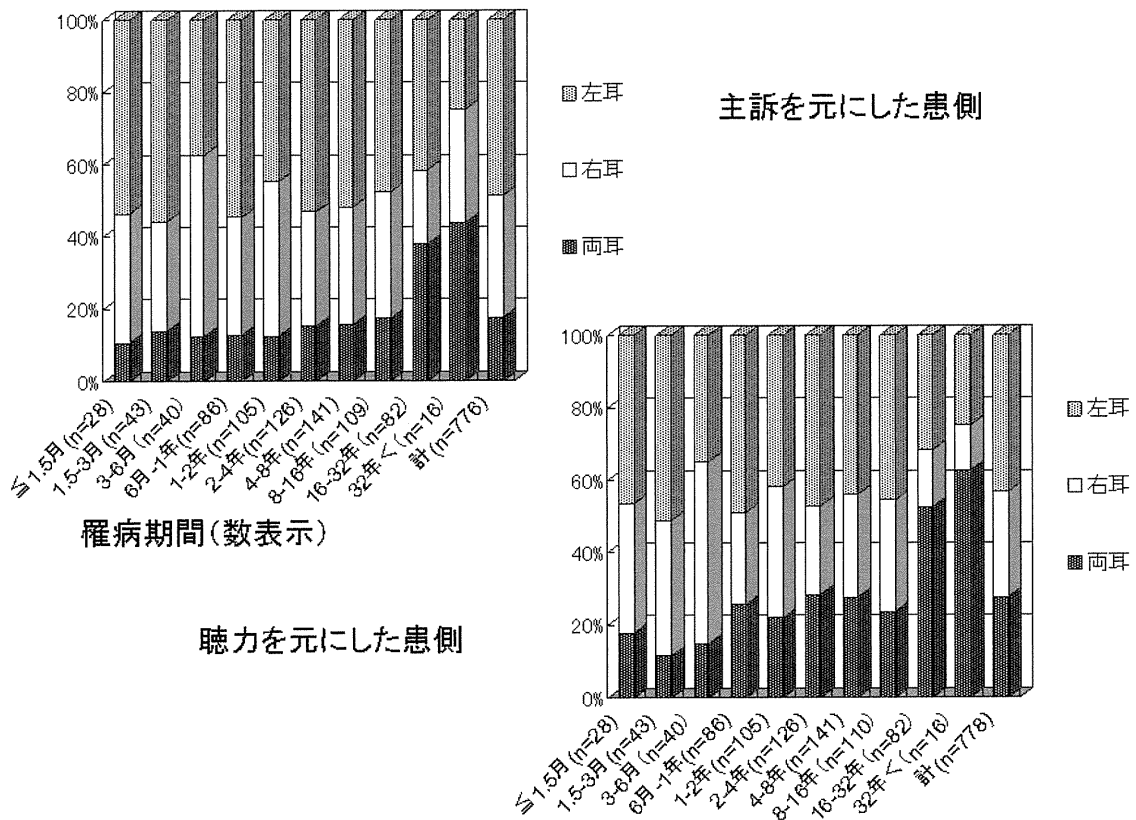


図3：主訴を元にした場合（左上、n=776）と聴力を元にした場合（右下、n=778）の、罹病期間別の患側

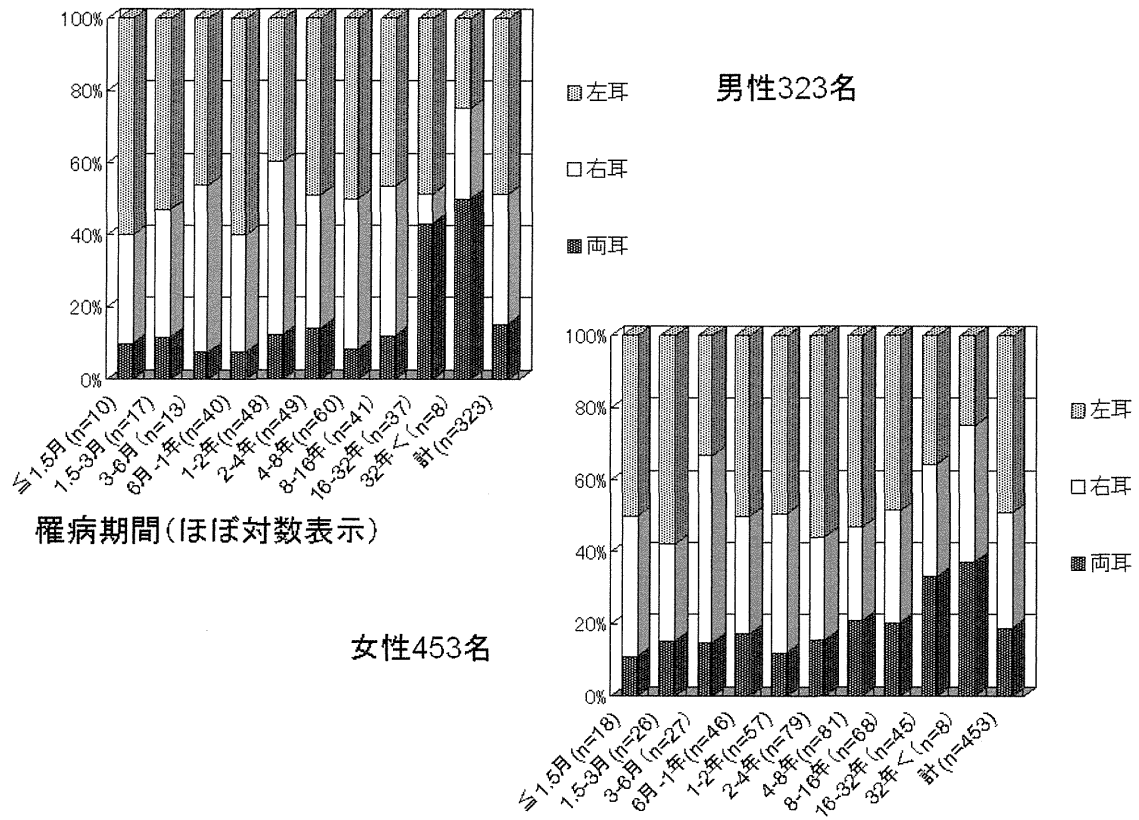


図4：主訴を元にしたときの、男性323名（左上）と女性453名（右下）の罹病期間別の患側

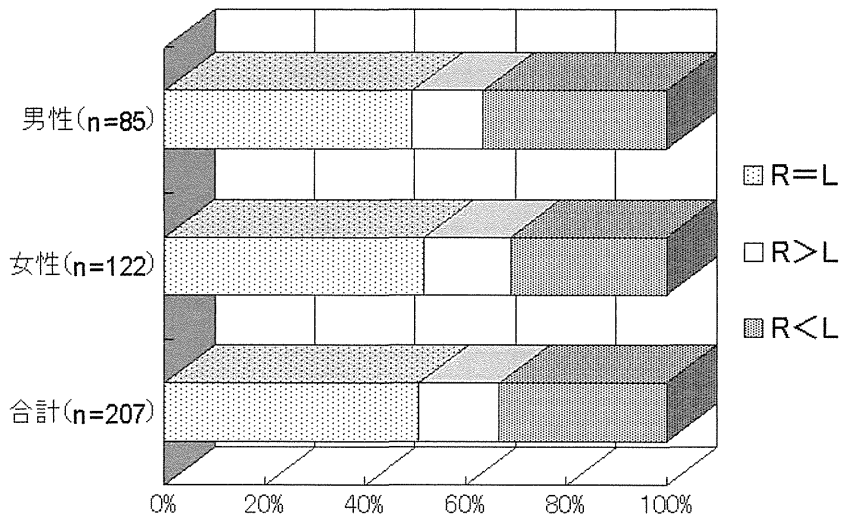


図5：両側障害207名の難聴重症度の内訳

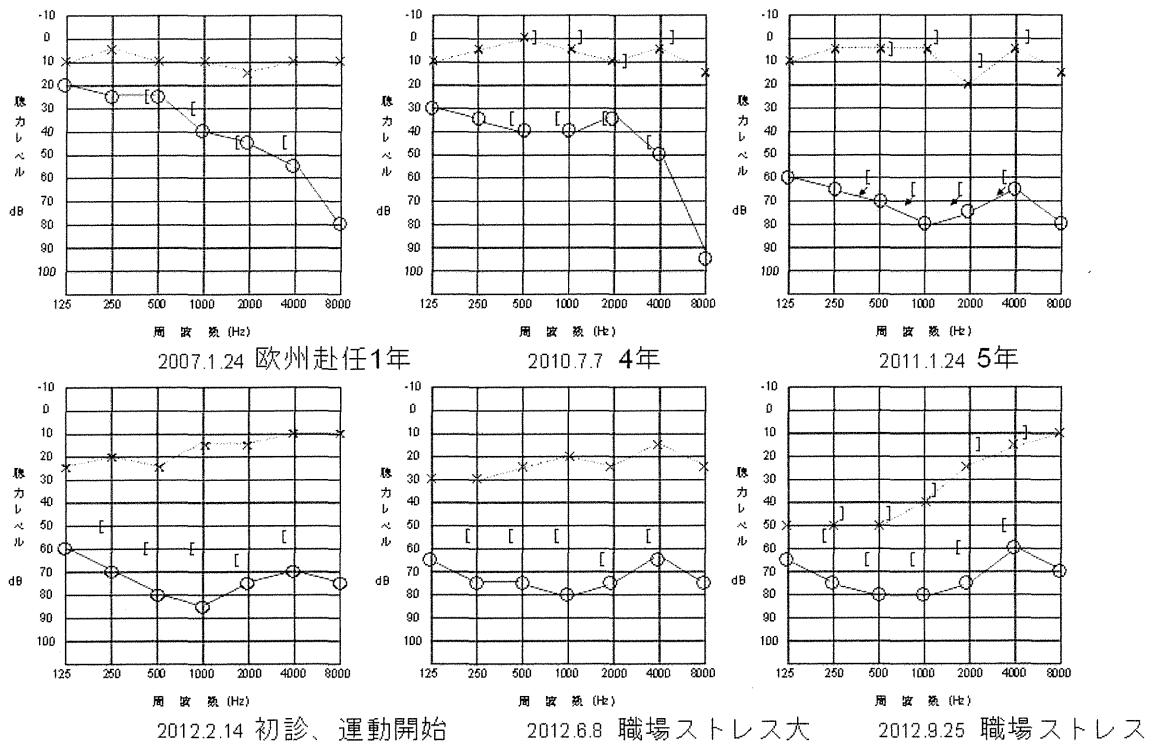


図6：症例1の経時的な聴力変化

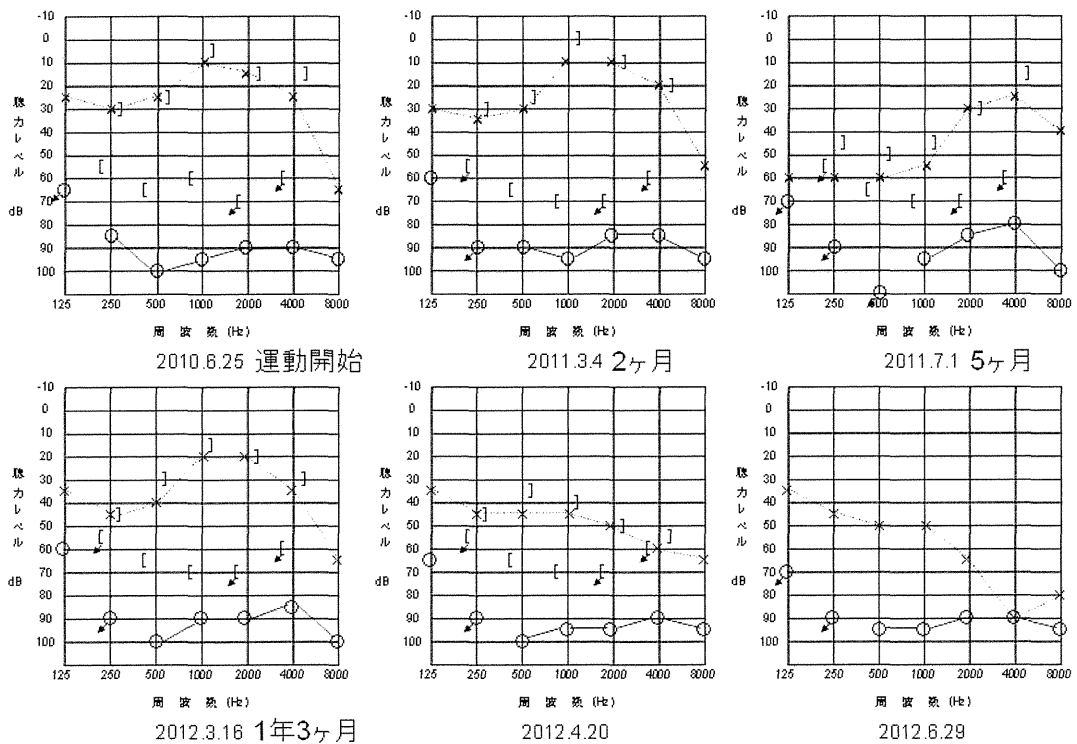


図7：症例2の経時的な聴力変化

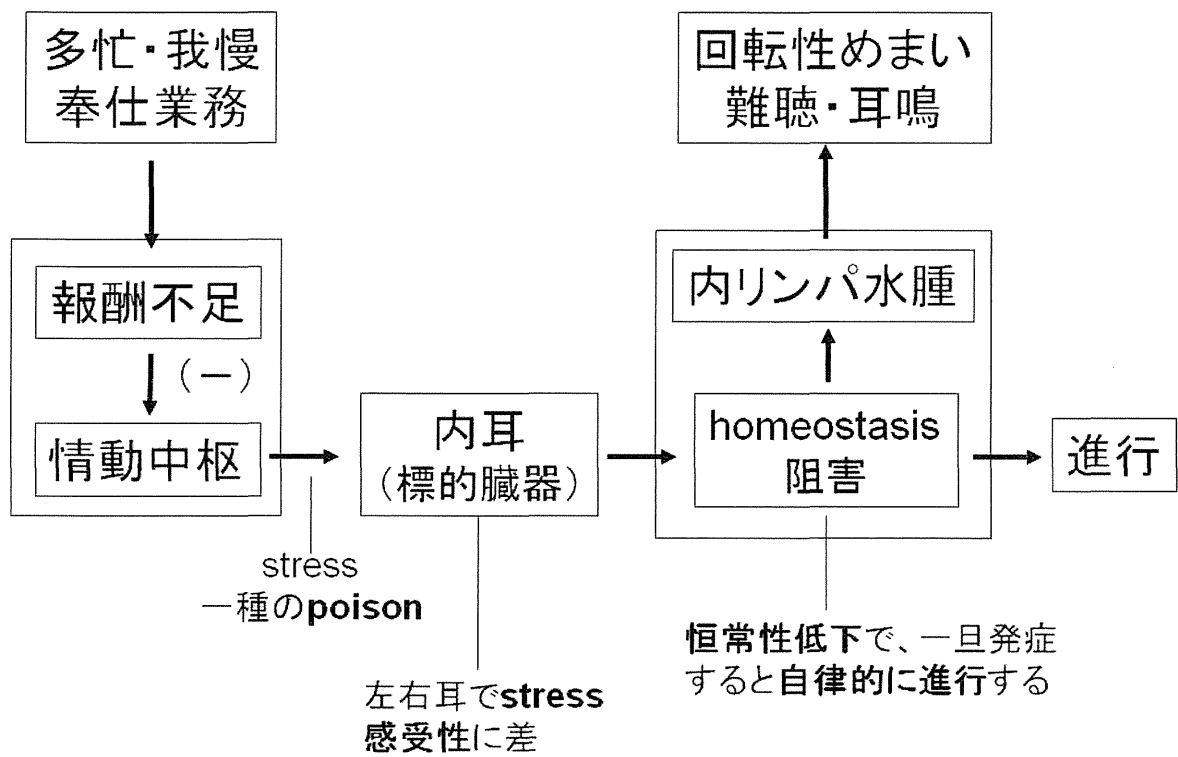


図8：メニエール病発症と進行の仕組み、現時点の仮説

16. メニエール病に対する水分摂取療法 (Hydration Therapy)

長沼英明¹⁾, 河原克雅²⁾, 徳増厚二¹⁾, 落合敦¹⁾, 加納孝一¹⁾, 中川貴仁¹⁾, 細野浩史¹⁾, 岡本牧人¹⁾

1) 北里大、2) 北里大学生理学

[はじめに]

一般的なメニエール病の発作間欠期の治療は 内リンパの蓄積を軽減させることを目的に塩分を制限し、利尿剤を使用することにより高浸透圧脱水状態を患者さんに作ることでとされている¹⁾。また Harrison MS, Naftalin L 著の Meniere's disease²⁾では、塩分と水分の制限が必要であると記載されている。この治療法は一時的には内リンパ水腫を軽減できるが、継続する長期的な高浸透圧脱水は循環血漿量を減少させる方向の刺激であり、また Arg-Vasopressin (AVP) の分泌を亢進させることになる。最近の分子生物学的な研究により、内耳には Auaporin-2 (AQP-2、水チャンネル) をはじめとする多数の Auaporin が発現していることが確認されており、抗利尿ホルモンの過剰投与は AQP-2 を介して内リンパ水腫を誘導すると報告している^{3,4)}。加えて高浸透圧脱水は Arg-Vasopressin V2 レセプター (AVP-V2R) の機能亢進を来しうると我々は考えている。Kitano H ら⁵⁾は外因性の AVP を実験動物に投与すると AVPV2R m-RNA は減少すると報告しているが、慢性的な脱水による循環血漿量の減少を、内因性 AVP の分泌増加と AVPV2R の機能の亢進の両方の効果で協力して防ぐように働くものと考えられるからである。高浸透圧脱水による循環血漿量の減少は内耳循環を減少させる可能性があり、また内因性 AVP の分泌亢進と AVPV2R の機能亢進は内リンパ水腫を生じさせ、その結果内耳血流の減少の要因となる。これらのことより高浸透圧脱水の長期的な継続は内耳循環を減少させることに帰着するものと考えられる。

そこでメニエール病の治療として高浸透圧脱水と反対の刺激を加えることが、内耳循環を改善させ有効と考えられる。つまり、十分な水分摂取は循環血漿量を増加させるきっかけを作り、内耳循環を改善させ、内因性 AVP の分泌を抑制し、また AVPV2R の機能過剰状態を正常化させるものと想定される。当科ではメニエール病の発作間欠期の治療として水分摂取療法 (hydration therapy) を行っており⁶⁾、本研究では水分摂取療法のみ、聴力の長期予後に対する有効性について検討した。

[対象と方法]

1. 対象

水分摂取療法群：メニエール病の発作間欠期の治療として必要十分な水分の摂取を行った症例のうち、2年以上経過を追えたメニエール病確実例 (AAO-HNS1995) 91 例、101 耳 (男性 21 例 平均年齢 55.9±14.4 yrs、女性 70 例 平均年齢 49.4±14.0 yrs) である。

コントロール群：当科めまい外来にて1992から1999年の間に治療したメニエール病確実例 (AAO-HNS1995) で、2年以上経過観察が行えた症例29例 (男性10例 平均年齢 42.0±14.3 yrs、女性19例 平均年齢 48.0±14.5 yrs) である。

2. 方法

患者個別に循環器系および腎臓系の異常がないことを確認した後、35ml/Kg/day の水分摂取を行う。治療中は同摂取量を維持した。

これまでに当科にて行って来たメニエール病の発作間欠期の治療は、蝸牛症状 (聴力低下、耳鳴、耳閉塞感)、回転性めまい症状の出現時にイソソルビド (90ml/day) を短期間 (約3日間) に投与する⁷⁾ことであり、

この治療は継続した。ただし、メニエール病発作には、精神的、肉体的ストレスは大きく関与しているものと考えられるため、Takahashi ら⁸⁾の提唱している、生活習慣の改善を指導している。

本治療法を行うにあたって、既存のメニエール病の治療方法とその予後、また水分摂取療法を行う理論的背景と予想される病態メカニズムを患者に十分説明し、同意を得ている。

コントロール群の治療はこれまで我々が行ってきた前述の発作間欠期の治療である。

[結果]

治療結果の検討は、AAO-HNS(1995)の基準を用いて行った。ただし聴力の判定に関しては3kHzの純音聴力検査は日本では一般的ではないので4kHzで代用し、以下の如く行った。

治療前6ヶ月の最低聴力時の0.5, 1, 2, 4kHzの平均聴力と治療後18-24ヶ月の6ヶ月間の最低聴力時の0.5, 1, 2, 4 kHzの平均聴力を比較し10dB以上の改善：改善、10dB以上の低下：低下、それ以外：不変とした。また参考として各周波数別の聴力についても検討した。

めまい、聴力に関する長期治療成績を表1、2にそれぞれ示す。また周波数別の聴力の2年間の変化を図1-4にそれぞれ示す。めまいの抑制に関する治療成績では、従来の治療法に比して、水分摂取療法は有意にめまいは抑制された ($p < 0.05$)。聴力に関する治療成績においても、従来の治療法に比して水分摂取療法は有意に改善していた ($p < 0.01$)。聴力に関する治療成績は以前の我々の報告⁹⁾と同様のものではあった。また周波数別の2年後の聴力の変化の検討でも、コントロール群の治療2年後の聴力に比して、水分摂取療法群の治療2年後の聴力は、すべての周波数において有意 ($p < 0.01$) に改善していた。

[考察]

本研究報告では水分摂取療法の症例(耳)数が91例(101耳)に増加した。現在我々の施設では毎年多数の症例に対して本治療を開始し、今後も症例数は継続して増加していくものと考えられる。治療成績の検討はAAO-HNS 1995の判定期率を用いて行っているが、前回(2008年)の報告では、水分摂取療法はこれまでの一般的な治療法に対して長期の聴力の治療成績は有意によいという結果を得ていたが、めまいに関する治療成績については統計学的には有意な差を認めていなかった。しかし今回の検討では、めまいの制御に関する治療成績(表1)、聴力の治療成績(表2)共に有意な差を持って治療成績は水分摂取療法において改善した。

今回は聴力の治療成績においてAAO-HNS 1995の基準に加えて周波数別の聴力変化についても検討した。治療前の両群の各周波数の聴力に差がない ($p > 0.05$) ことを確認している(図1)。一般的な治療を行った群では2年後の聴力は治療前の聴力に比してすべての周波数で有意に ($p < 0.01$, $p < 0.05$) 聴力が低下していた(図2)が、水分摂取療法群では125, 250, 500, 1000, 2000Hzにおいて、治療前の聴力に比して治療2年後の聴力は有意 ($p < 0.01$) に改善した(図3)。また、両群の治療2年後の聴力についてはすべての周波数において水分摂取療法群は一般的な治療を行った群に比して有意 ($p < 0.01$) に改善していることが確認された(図4)。

このめまい、聴力に対する治療効果のメカニズムは明らかではないが、我々は水分摂取により内耳循環の改善が生じているものと考えている。水分摂取療法では35ml/kg/dayの水分量をとるように患者に指導しているが、その結果どの程度内耳血流量が変化していることを今後計測することを考えたい。

十分な水分摂取はこれまでの一般に行われてきた高浸透圧脱水療法とは全く逆のメカニズムを利用した治療法である。

[結論]

今回は最近のメニエール病に対する水分摂取療法(Hydration Therapy)のめまい、聴力の長期治療成績について検討し、従来の治療法に比して、それらの予後は有意に良かった。

[参考文献]

1. Moffat DA, Ballagh RH, Meniere's disease. : In Booth JB. ed. Otolaryngology. In: Kerr AG. ed. Scott-Brown's Otolaryngology. 6th ed. Oxford England: Butter worth-Heinemann Press, 1997, p3/19/1-3/19/50.
2. Harrison MS, Naftalin L. Meniere's disease. Charles C Thomas, Springfield, 1968
3. Takeda T, Takeda S, Kitano H, et al. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration vasopressin. *Hear. Res.* 2000; 140: 1-6.
4. Kumagami H, Loewenheim H, Beitz E, et al. The effect of anti-diuretic hormone on the endolymphatic sac of the inner ear. *Pflügers Arch* 1998; 436: 970-975.
5. Kitano H, Suzuki M, Kitanishi T, et al. Regulation of inner ear fluid in the rat by vasopressin. *Neuro Report* 1995; 10: 1205-1207.
6. Hideaki Naganuma, Katsumasa Kawahara, Koji Tokumasu, et al., Water May Cure Patients With Meniere Disease. *Laryngoscope* 2006; 116: 1455-1460.
7. 徳増厚二、長沼英明、橋本晋一郎、他：メニエール病のイソバイト療法：投与法の検討. *Equilibrium Research* 2007; 66(2):64-72.
8. Onuki J, Takahashi M, Odagiri K, et al. Comparative Study of the Daily Lifestyle of Patients With Meniere's Disease and Controls. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005; 114(12): 927-933.