

Kikuchi T, Adams JC, Paul DL, Kimura RS: Gap junction systems in the rat vestibular labyrinth: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Acta Otolaryngol* 1994;114:520-528.

Todt I, Hennies HC, Basta D, Ernst A: Vestibular dysfunction of patients with mutations of Connexin 26. *Neuroreport* 2005;16:1179-1181.

Kasai M, Hayashi C, Iizuka T, Inoshita A, Kamiya K, Okada H, Nakajima Y, Kaga K, Ikeda K: Vestibular function of patients with profound deafness related to GJB2 mutation. *Acta Otolaryngol* 2010;130:990-995.

Jun AI, McGuirt WT, Hinojosa R, Green GE, Fischel-Ghodsian N, Smith RJ: Temporal bone histopathology in connexin 26-related hearing loss. *Laryngoscope* 2000;110:269-275.

Wangemann P: Comparison of ion transport mechanisms between vestibular dark cells and strial marginal cells. *Hear Res* 1995;90:149-157.

Kimura RS: Distribution, structure, and function of dark cells in the vestibular labyrinth. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1969;78:542-561.

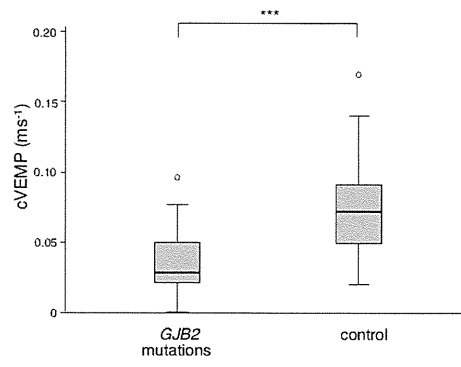
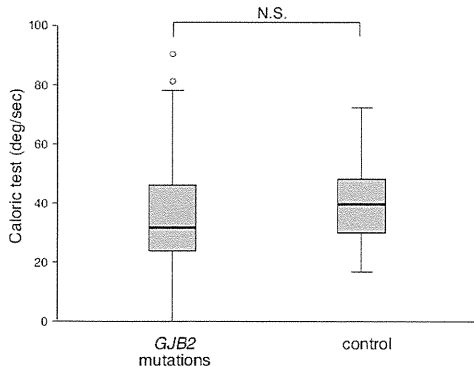
Masuda M, Usami S, Yamazaki K, Takumi Y, Shinkawa H, Kurashima K, Kunihiro T, Kanzaki J: Connexin 26 distribution in gap junctions between melanocytes in the human vestibular dark cell area. *Anat Rec* 2001;262:137-146.

Ahmad S, Chen S, Sun J, Lin X: Connexins 26 and 30 are co-assembled to form gap junctions in the cochlea of mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;307:362-368.

Tsukada K, Nishio S, Usami S, Deafness Gene Study Consortium: A large cohort study of GJB2 mutations in Japanese hearing loss patients. *Clin Genet* 2010;78:464-470.

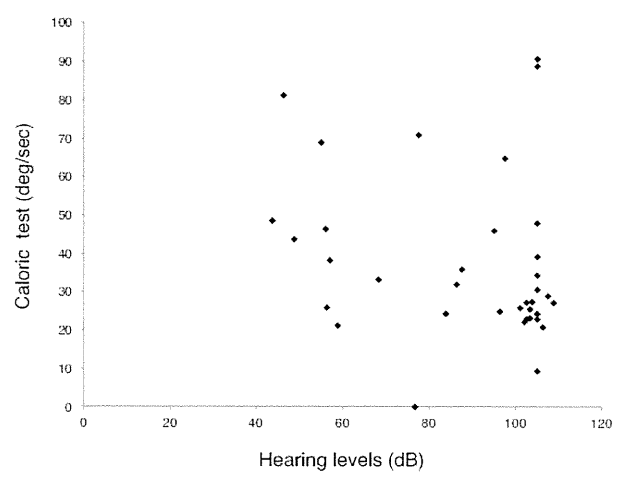
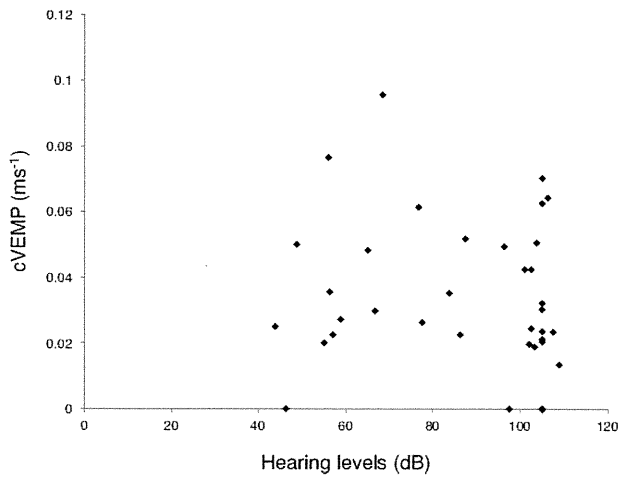
No.	変異の種類	年齢	性別	めまい症状	難聴の程度
G1	c.176-191 16bp del/c.235delC	8	M	なし	重度
G2	c.235delC/p.M93I	10	F	なし	中等度
G3	c.176-191 16bp del/c.235delC	12	F	なし	重度
G4	c.235delC/c.235delC	7	M	なし	重度
G5	c.235delC/p.R143W	20	M	なし	重度
G6	c.235delC/p.G45E Y136X	25	F	なし	高度
G7	c.235delC/p.G45E Y136X	22	F	なし	重度
G8	p.V37I/p.V37I	9	M	なし	中等度
G9	c.235delC/c.235delC	6	M	なし	重度
G10	p.G45E Y136X/c.299-300delAT	6	F	なし	高度
G11	c.176-191del 16bp/p.R143W	17	F	なし	重度
G12	c.235delC/c.235delC	6	M	なし	重度
G13	c.235delC/c.235delC	29	F	なし	中等度
G14	p.G45E Y136X/c.176-191del 16bp	60	F	なし	重度
G15	c.235delC/c.235delC	16	F	なし	重度
G16	c.235delC/p.R143W	10	F	なし	重度
G17	c.235delC/p.R143W	12	F	なし	重度
G18	c.235delC/p.G45E Y136X	13	F	なし	中等度
G19	c.235delC/c.235delC	25	F	なし	中等度
G20	c.235delC/c.235delC	28	F	なし	重度
G21	c.235delC/p.T86R	5	M	なし	重度
G22	c.235delC/p.G45E Y136X	9	F	なし	高度
G23	c.235delC/p.G45E Y136X	7	F	なし	高度
G24	c.235delC/c.299-300delAT	41	F	なし	重度

表 1



☒ 1

☒ 2



☒ 3

☒ 4

7. 光コヒーレンストモグラフィ(OCT)を用いためまいの病態診断

坂本達則、伊藤壽一(京都大)

[はじめに]

内耳の内部構造を生きたままに診断する方法を、現在我々は持っていない。そのため、例えば、良性発作性頭位めまいの原因が半規管内に迷入したdebrisであると言われながらも、それを臨床的に確認することは困難である。またメニエール病が内リンパ水腫と関連があるされているが、めまいが起きているときの水腫の状態がどうなっているのかを知ることは出来ない。先天性高度難聴の大部分が膜迷路奇形であるとJacklerらは報告しているが、これについても診断できるのは死後の側頭骨標本を作製した場合のみであり、臨床的には評価不能である。臨床で用いることの出来る非侵襲的な診断技術によって内耳の病態を診断し、病態に基づいた治療を目指す必要がある。

光コヒーレンストモグラフィ(OCT)は、赤外光が生体組織透過性を持つことを利用して非侵襲的に断層像を得る方法で、網膜、皮膚、血管内皮などの病変の評価に広く用いられつつある。我々はこれが内耳にも応用可能であると考えた。OCTによる内耳病態診断法を開発し、病態に応じた内耳治療の開発を促進したい。

[対象と方法]

(1) 前庭・半規管系を含む、内耳のOCTによる観察方法の確立

正常および*Slc26a4*ノックアウトマウス(Pendred症候群のモデルマウス)[1, 2]を用いた。生体内での描出では、全身麻酔下に内耳骨包を保ったままに蝸牛軸に平行な断面でOCT撮影を行った。摘出内耳については、開心灌流固定、内耳摘出、後固定を行い、OCTで観察を行った。摘出・脱灰に内耳については、開心灌流固定、内耳摘出、後固定ののち、10%EDTAによる脱灰を1週間行ってからOCTで観察を行った。

比較対照とするため、前庭膜迷路を摘出してOCT観察も行った。

(2) ヒト用ファイバー型OCTプローブの臨床開発

ヒト蝸牛に挿入できる形状のファイバー型OCTプローブを作成し、非臨床試験として安全性試験等を行った。また、臨床試験プロトコルを作成した。

[結果]

(1) 前庭・半規管系を含む、内耳のOCTによる観察方法の確立

蝸牛系では、内リンパ水腫や内耳奇形を生体内で、反復して描出可能であることを示した。[3]

摘出前庭膜迷路の観察を行って、耳石やクプラがどのように描出されるかを確認の上、骨迷路の中の前庭・半規管の観察を行った。生体内、摘出、摘出・脱灰で蝸牛の観察は可能であったが、半規管・前庭は、生体内では描出が困難で、摘出および摘出・脱灰内耳では照射の方向を工夫することで観察可能であった。摘出と摘出・脱灰では後者の方が精細な画像が得られた。脱灰しないことで耳石からの信号は強くなった。

内リンパ管は、正常マウスではほとんど観察することが出来なかったが、これは構造的に非常に小さいことが原因と考えられた。*Slc26a4*ノックアウトマウスでは、内リンパ管が著明な拡大を呈しており、これはOCTで同定可能であった。

(2) ヒト用ファイバー型OCTプローブの臨床開発

安全性試験等を行った。

[考察]

非侵襲的な断層画像取得法としてOCTは広く応用されている。内耳領域では摘出内耳においていくつかの報告があったが、前庭・半規管系では報告がなかった。今回は、摘出あるいは摘出・脱灰によって前庭の観察

は可能であることが分かった。また脱灰しないことによって耳石からのシグナルが得られたことから、これまでほとんど評価法のなかった耳石について、新たな検査方を提供する可能性がある。

ヒトの内耳の病態の画像診断が可能であることを実証して行く。

[結論]

OCTは生体における内耳病態診断のツールとなりえる。

[参考文献]

1. Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet.* Nature Publishing Group; 1997;17:411-22.
2. Everett LA, Belyantseva IA, Noben-Trauth K, Cantos R, Chen A, Thakkar SI, et al. Targeted disruption of mouse Pds provides insight about the inner-ear defects encountered in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet.* 2001;10:153-61.
3. Tona Y, Sakamoto T, Nakagawa T, Adachi T, Taniguchi M, Torii H, et al. In vivo imaging of mouse cochlea by optical coherence tomography. *Otol Neurotol.* 2014;35:e84-9.

8. 聴力予後が難治のメニエール病に関する研究

武田憲昭、佐藤 豪、松田和徳（徳島大）

[はじめに]

メニエール病は、耳鳴、難聴を伴う回転性めまい発作を反復する難治性内耳疾患である。メニエール病のめまいの予後については、多くの研究があり、メニエール病のめまい発作は、発症後、数年で次第に減少していくことが知られている^{1,2)}。しかし、メニエール病で長期的に問題になるのは難聴である。メニエール病の発症早期には難聴は可逆性であるが、次第に不可逆性となり、中等度から高度の感音難聴を残す^{2,4)}。

本研究では、メニエール病確実例を対象に、最終的な聴力の予後が高度難聴に至った患者と至らなかった患者に分類し、メニエール病の長期の聴力予後に影響する因子を検討した。

[対象と方法]

対象は長期観察することができた一側性メニエール病確実例36例（男性：14例、女性：22例、初診時平均年齢：47.6±13.3歳）である。平均観察期間は49.2か月。厚生労働省研究班のメニエール病の重症度分類⁵⁾に従い、最終聴力によって聴力予後不良群（125Hz、250Hz、500Hz、1000Hz、2000Hz、4000Hz、8000Hzの全てで聴力レベルが40dB以上）と聴力予後良好群（125Hz、250Hz、500Hz、1000Hz、2000Hz、4000Hz、8000Hzの少なくとも1周波数の聴力レベルが40dB未満）に分類し比較検討した。問診により発症時期を推定し、発症から3か月ごとの期間の最良聴力レベルを求め、発症からの聴力レベルの経時的変化を評価した。聴力は、低音域（125Hz、250Hz、500Hzの平均）、中音域（500Hz、1000Hz、2000Hzの平均）、高音域（2000Hz、4000Hz、8000Hzの平均）に分けて検討した。さらに、めまい発作が含まれる3か月の中音域の聴力レベルから発作前の3か月の中音域の聴力レベルを引いた値を、めまい発作期の聴力悪化として評価した。めまい発作後の3か月の中音域の聴力レベルからめまい発作が含まれる3か月の中音域の聴力レベルを引いた値を、めまい発作後の聴力悪化として評価した。両群とも治療は同じであり、めまい発作時には抗めまい薬、制吐薬を投与し、めまい発作後3か月間は浸透圧利尿薬を投与した。さらに、受診時には生活習慣を変えてストレスを避けるように指導する生活指導を行った。外科的治療は行わなかった。

[結果]

1. 初診時聴力

聴力予後不良群の初診時の患側の低音域平均聴力は48.0dB、中音域平均聴力が41.8dB、高音域平均聴力が45.6dBであった。聴力予後良好群の低音域平均聴力が40.3dB、中音域平均聴力が28.9dB、高音域平均聴力32.4dBと比較して、中音域と高音域の聴力が有意に低下していたが、低音部の聴力には差がなかった（表1）。

2. 聴力の長期経過

聴力予後不良群の聴力は、発症2年後までに低音域平均聴力が53.5dB、中音域平均聴力50.9dB、高音域平均聴力が51.1dBと、初診時聴力と比較して急激に悪化した。しかし、発症8年後には低音域平均聴力が44.4dB、中音域平均聴力が50.6dB、高音域平均聴力は59.4dBと、その後はわずかに悪化したのみであった（図1）。一方、聴力予後良好群の聴力は、発症2年後に低音域平均聴力が44.3dB、中音域平均聴力が33.8dB、高音域平均聴力が35.7dBと、初診時聴力と比較して変化なく、発症8年後には低音域平均聴力が35.8dB、中音域平均聴力が34.2dB、高音域平均聴力が34.2dBとやや改善していた（図2）。

3. めまい発作時の聴力

聴力予後不良群と聴力予後良好群ともに、めまい発作期の聴力の悪化（発作中の聴力レベル－発作前の聴

力レベル) は 3.0dB であった。しかし、聴力予後不良群では非発作期の聴力の変化(発作後の聴力レベルー発作中の聴力レベル) は認められなかったが、聴力予後良好群では逆に 3.0dB 改善していた(図 3)。

4. めまい発作

聴力予後不良群と聴力予後良好群はともに、めまい発作があった患者の割合は発症後 3 年までに急激に減少し、その後にめまい発作があった患者は 10%以下であった(図 4)。

5. 治療

聴力予後不良群では、発症から治療開始までの期間は平均15.5か月であるのに対し、聴力予後良好群では平均7.6か月と有意に早期に治療を開始されていた(表1)。

[考察]

本研究では、初診時の中高音部の聴力が悪いメニエール病患者は、聴力予後が悪かった。メニエール病の低音部の聴力は発症早期には可逆性であるが、高音部の聴力は進行性であるためと考えられた⁶⁾、その後、メニエール病の難聴は発症後 5 年間に進行し^{7,9)}、次第に中等度の水平型難聴となる²⁾。本研究でも、聴力予後不良群の聴力は発症後 3 年間で悪化した。聴力予後良好群の聴力は発症後 3 年間で悪化しなかった。メニエール病の聴力の予後悪化因子として、発症 3 年目までの聴力悪化が関係していると考えられた。

本研究では、聴力予後良好群はめまい発作により聴力が悪化しても回復するが、聴力予後不良群は回復せず、難聴が進行していた。このことから、聴力予後不良群ではめまい発作が頻発している可能性が考えられた。しかし、めまい発作があった患者の割合は、聴力予後不良群と聴力予後良好群の間で差はなく、めまい発作は発症後 3 年までに急激に減少したため、否定的である。このことから、聴力予後不良群はめまい発作に対する内耳の易傷害性が高いことが考えられた。SP/AP 比が高いメニエール病患者の聴力予後が悪く、内リンパ水腫の程度が大きいと次第に有毛細胞が変性する可能性が報告されている¹⁰⁾ ことから、聴力予後不良群は内リンパ水腫の程度が大きい可能性がある。

聴力予後不良群は、聴力予後良好群と比較して、発症から治療開始までの期間が有意に長かった。このことから、早期介入がメニエール病の聴力予後を改善する可能性が示唆された。本研究では、めまい発作後の 3 か月間に患者に浸透圧利尿薬を投与した。しかし、利尿薬のメニエール病に対する evidence はない。日本の RCT では浸透圧利尿薬がメニエール病のめまいに対して有効であるが、難聴には効果がないと報告されている。このことから、本研究で認められた早期介入の効果は、薬物の効果ではない可能性が示唆された。一方、本研究では、受診時に患者に生活習慣を変えてストレスを避けるように指導する生活指導を行った。生活指導群は、薬物治療群よりもメニエール病の聴力予後が良かったとの比較試験が報告されており¹¹⁾、メニエール病の発症早期から生活指導を行うと聴力予後が改善される可能性が考えられた。

[結論]

メニエール病患者のうち、聴力予後不良群の聴力は発症後 2 年間で悪化した。聴力予後良好群の聴力は発症後 2 年間で悪化しなかった。

メニエール病の聴力の予後悪化因子として、発症 2 年目までの聴力悪化が関係していると考えられた。聴力予後良好群はめまい発作により聴力が悪化しても回復するが、聴力予後不良群は回復せず、難聴が進行していたことから、聴力予後不良群ではめまい発作が頻発している可能性が考えられた。しかし、めまい発作があった患者の割合は、聴力予後不良群と聴力予後良好群の間で差はなく、めまい発作は発症後 3 年までに急激に減少したため、否定的である。このことから、聴力予後不良群はめまい発作に対する内耳の易傷害性が高いことが考えられた。聴力予後不良群は、聴力予後良好群と比較して、発症から治療開始までの期間が有意に長かったことから、早期介入がメニエール病の聴力予後を改善する可能性が示唆された。

[参考文献]

1. Perez-Garrigues H, Lopez-Escamez JA, Perez P, Sanz R, Orts M, Marco J, Barona R, Tapia MC, Aran I, Cenjor C, Perez N, Morera C, Ramirez R: Time course of episodes of definitive vertigo in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134: 1149-54, 2008.
2. Huppert D, Strupp M, Brandt T: Long-term course of Ménière's disease revisited. *Acta Otolaryngol* 130: 644-51, 2010.
3. Kotimäki J, Sorri M, Muhli A: Prognosis of hearing impairment in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 545:14-8, 2001.
4. Belinchon A, Perez-Garrigues H, Tenias JM, Lopez A: Hearing assessment in Ménière's disease. *Laryngoscope* 121: 622-6, 2011.
5. Yagi T, Ito J, Kubo T, Takahashi M, Takahashi M, Furuya N, Tamashita T, Watanabe Y, Takumida M, Murofushi T, Tomiyama S: Grading the symptomatic severity in Meniere's disease. *Equilibrium Res* 58: 61-64, 1999.
6. Takahashi M, Odagiri K, Sato R, Wada R, Onuki J: Personal factors involved in onset or progression of Ménière's disease and low-tone sensorineural hearing loss. *ORL* 67: 300-4, 2005.
7. Stahle J, Bergman B: The caloric reaction in Meniere's disease. An electronystagmographical study in 300 patients. *Laryngoscope* 77: 1629-1643, 1967.
8. Thomas K, Harrison MS: Long-term follow up of 610 cases of Ménière's disease. *Proc R Soc Med* 64: 853-857, 1971.
9. Stahle J: Advanced Meniere's disease. A study of 356 severely disabled patients. *Acta Otolaryngol* 81: 113-119, 1976.
10. Moon IJ, Park GY, Choi J, Cho YS, Hong SH, Chung WH: Predictive value of electrocochleography for determining hearing outcomes in Ménière's disease. *Otol Neurotol* 33: 204-10, 2012.
11. Onuki J, Takahashi M, Odagiri K, Wada R, Iida M: Results of counseling for Meniere's disease. *Equilibrium Res* 63: 149-154, 2004.

表1

	聴力予後不良群 (n=19)	聴力予後良好群 (n=17)
年齢	47.1 ± 13.3	46.8 ± 16.4
性		
男性 (%)	6 (32)	8 (47)
女性 (%)	13 (68)	9 (53)
発症から初診までの期間 (月)	15.5 ± 18.7 *	7.6 ± 11.7
発症時の低音域の聴力レベル (dB)	48.0 ± 19.8	40.3 ± 14.1
発症時の中音域の聴力レベル (dB)	41.8 ± 18.7*	28.9 ± 11.3
発症時の高い音域の聴力レベル (dB)	45.6 ± 15.2*	32.4 ± 11.9

*p<0.05

図1 聴力予後不良群の聴力レベルの経時的変化

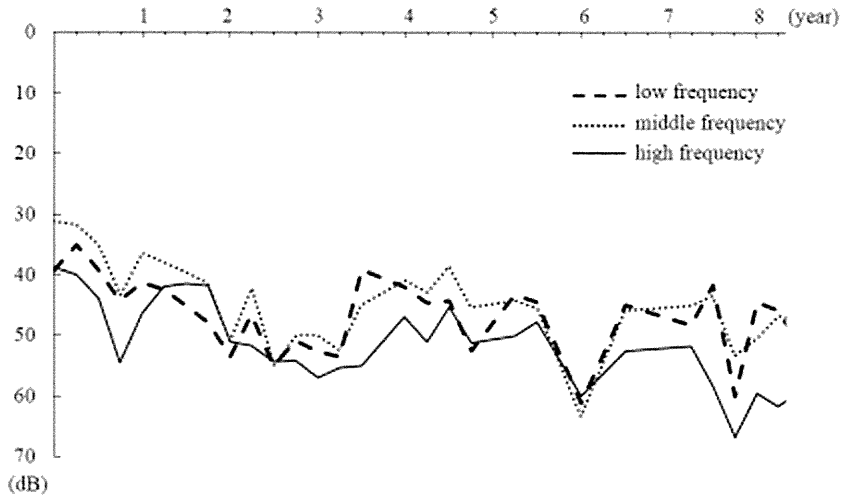


図2 聴力予後良好群の聴力レベルの経時的変化

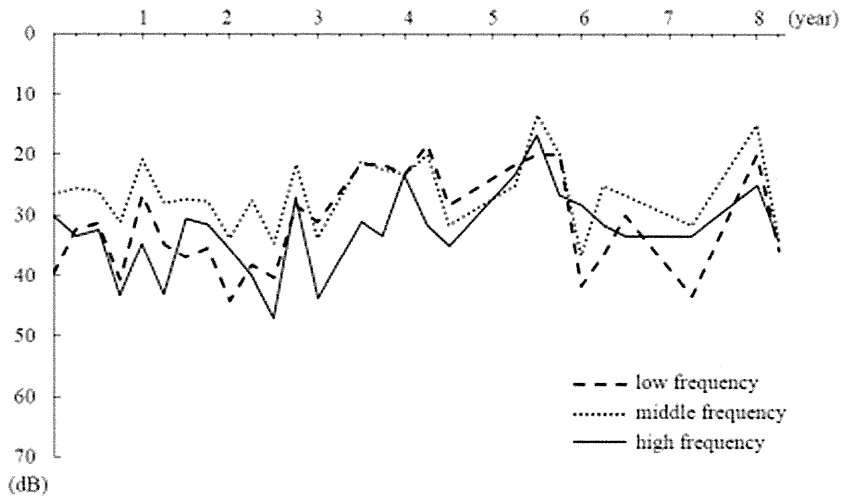


図3 めまい発作期と非発作期における聴力レベルの悪化

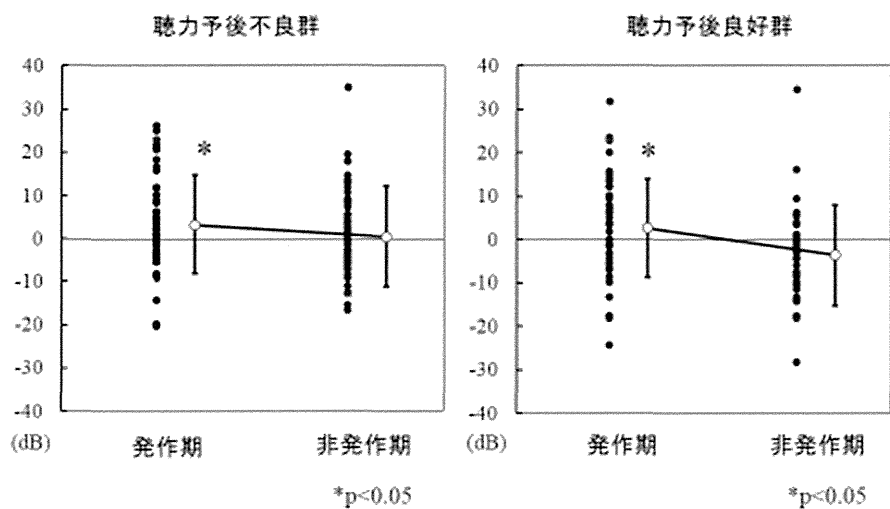
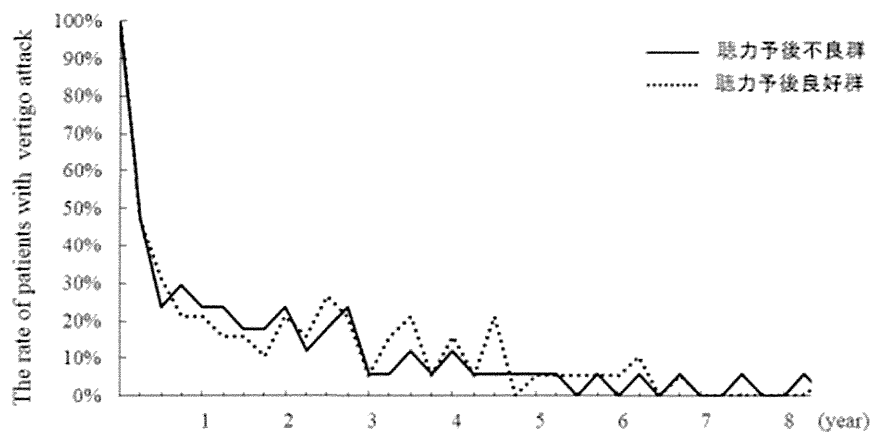


図4 めまい発作のある患者の割合



9. メニエール病の両側の聴力変動幅についての検討

中座資実¹⁾、長沼英明²⁾、落合敦¹⁾、中川貴之¹⁾、徳増厚二¹⁾、岡本牧人¹⁾

1) 北里大学医学部耳鼻咽喉科学

2) 北里大学医学部、新世紀医療開発センター、先端医療領域開発部門、神経耳科学

[はじめに]

メニエール病の多くは病初期には一側性だが、両側性に移行していくとされ、両側性に移行するまでの期間は10年以内であることが多いと報告されている¹⁾。しかしメニエール病の発症初期から健側と考えられている側での低音部の聴力閾値が変動する症例をしばしば経験する。

今回我々はメニエール病と診断された症例の聴力検査の結果を用いて、健側でも聴力の閾値変動が認められるのか、また患側と比較してどの程度の差があるのかの検討を行った。

[対象と方法]

2007年1月から2011年12月までに当院当科旧めまい外来を受診し、メニエール病確実例と診断された症例の中で、2年以上の外来経過観察を行い、その期間内に聴力検査を8回以上施行している症例を対象とした。症例数は220例(両側例:55例 片側例:157例 不詳:8例)、受診時の平均年齢は51.2歳±15.8(12歳～86歳)、男女比は男性59例(平均年齢52.3歳±14.7)、女性161例(平均年齢50.8歳±16.1)、発症から初回聴力検査までの期間の中央値は5.9ヶ月であった。

今回の報告では、低音域・中音域・高音域の3領域における聴力を以下のように設定した。低音域:125、250、500Hzの3周波数の閾値の平均、中音域:500、1000、2000、4000Hzの4周波数の閾値の平均、高音域:2000、4000、8000Hzの3周波数の閾値の平均。

なお今回の検討では、患側を聴力変動幅が大きい側、健側を聴力変動幅が小さい側とし、両側の聴力変動幅が同じ場合は聴力域値が高い側を患側とした。観察期間内における最高聴力と最低聴力の差から各症例毎に3音域の平均聴力の変動幅を算出し、患側と健側での聴力変動幅の関連性、3音域の間で聴力変動幅に差異がないか評価した。

[結果]

低音域における患側の平均変動幅は26.7dB、健側の平均変動幅は14.9dBであり、Pearson相関係数は0.56と相関関係が認められた(図1-a,b)。中音域において患側の平均変動幅は20.7dB、健側の平均変動幅は11.2dBであり、pearson相関係数は0.56と相関関係が認められた(図2-a,b)。高音域では患側の平均変動幅は19.9dB、健側の平均変動幅は11.5dBであり、pearson相関係数は0.61と相関関係が認められた(図3-a,b)。

患側と健側それぞれにおいて低音域と中・高音域の聴力変動幅の比較を行ったが、いずれにおいても変動幅に有意差が認められた。(図4-a,b)

[考察]

患側・健側ともにメニエール病の特徴である低音域で有意な聴力変動が認められた。また患側だけでなく健側でも聴力変動が認められており、両側性の変化が認められた。これらは片側例と考えられている症例の健側でも聴力変動が認められており、メニエール病の病態が両側性²⁾に存在している可能性を示唆していると考えられる。

今回の検討では聴力の変動をあくまで変動幅としてのみ捕らえており、発症から聴力が変動するまでの時間的な要素が反映されていない事、聴力の一過性変化と不可逆的な変化が区別されていない事、また聴力の悪化・改善を区別していない事、といった問題点がある。これらの点を更なる改善点とし、今後は経時的な

要素を盛り込んで検討する必要があると考えた。また高音域と中音域、低音域でそれぞれ重複している音域があるため、各周波数毎に検討を行う必要があると考えた。

[結語]

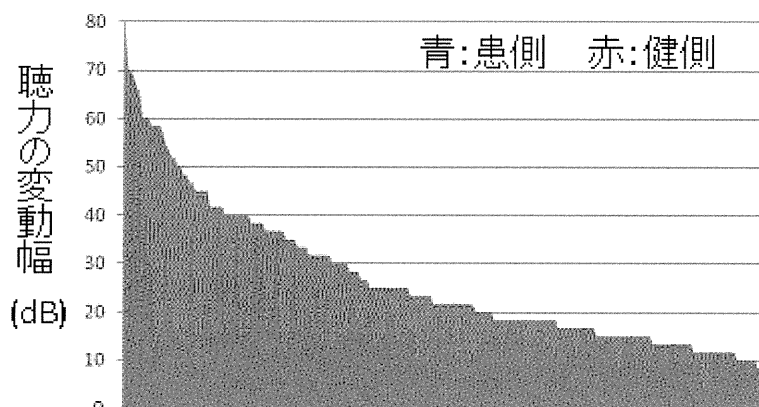
メニエール病では多くの症例で、発症初期から両側性に特に低音部で聴力閾値が変動していた。このことはその病態が初期から両側に存在している可能性が考えられた。

[参考文献]

- 1) 池田元久、渡辺勅：メニエール病の長期・中期経過観察一両側例と一側例との比較検討一、日耳鼻 100：425-435, 1997.
- 2) 磯田佳寿子：メニエール病の臨床的研究 一特に一側、両側罹患について一、Equilibrium Res Vol. 49：445-462

図1

a



全220症例の分布

b

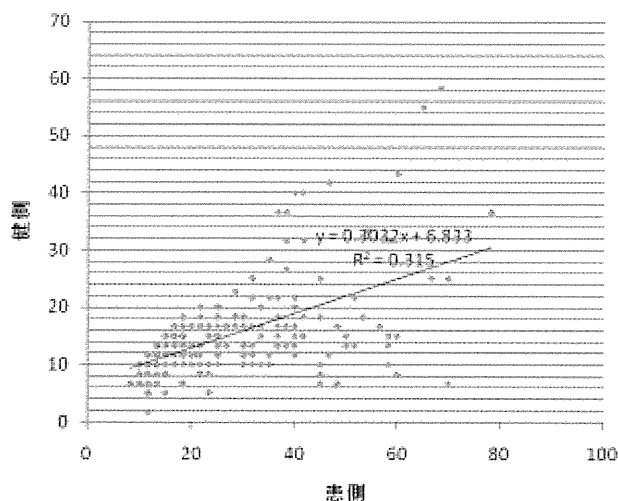
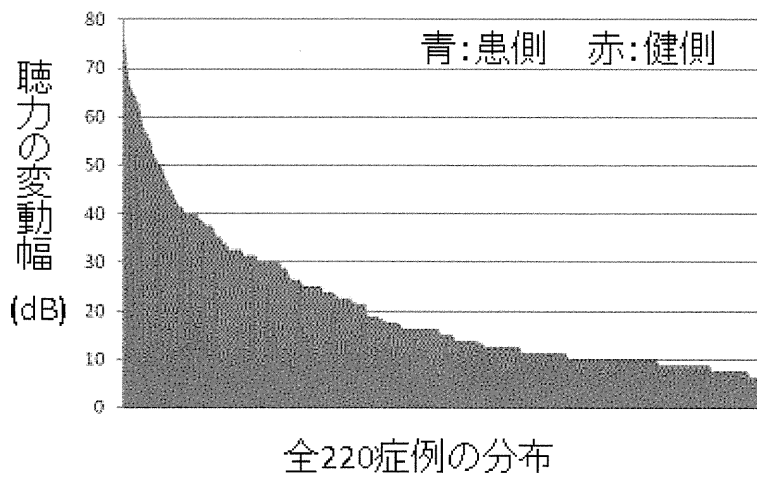


図 2

a



b

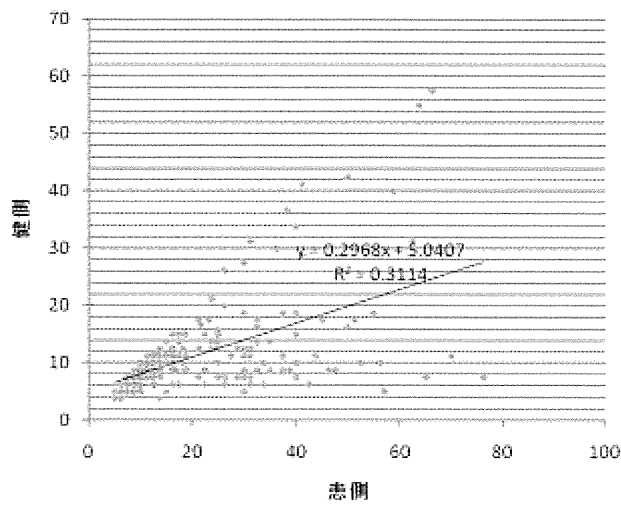
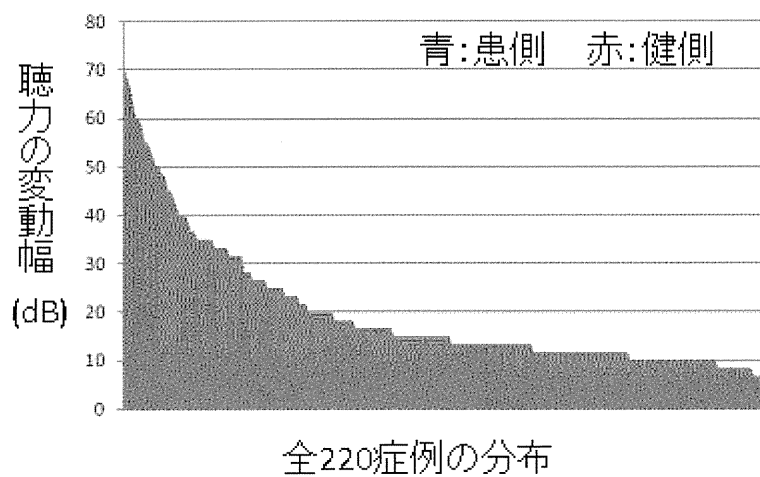


図 3

a



b

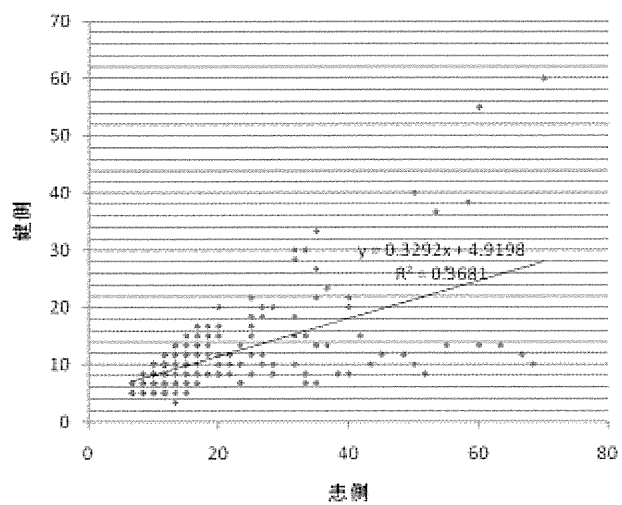
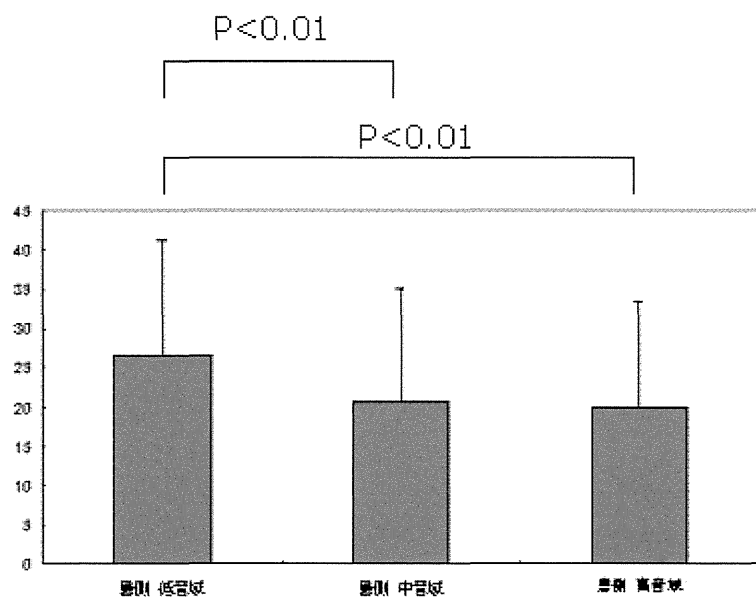


図 4

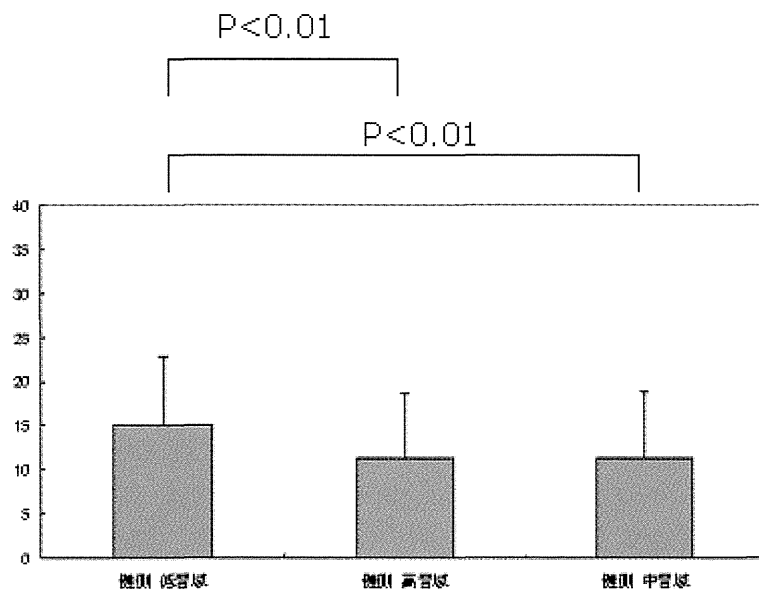
a

患側の低音域と中・高音域の聴力変動幅の比較



b

健側の低音域と中・高音域の聴力変動幅の比較



10. MRI によるイソソルビド内リンパ水腫軽減効果の検討

福岡久邦、工 穰、岩佐陽一郎、吉村豪兼、塚田景大、宇佐美真一（信州大）

[はじめに]

メニエール病の病態は内リンパ水腫とされる。薬物治療として、利尿薬治療は日常診療で用いられており、その中でも浸透圧利尿薬であるイソソルビドが多用されておりその有効性について多くの報告がなされている。イソソルビドは、浸透圧勾配により内リンパ腔からの水の移動により水腫が軽減するとされ、動物実験では水腫の改善が確認されている。ただ、ヒトでの直接的な確認は不可能であるため、これまでイソソルビドの効果判定には症状や内リンパ水腫推定検査により間接的に評価せざるを得なかった。

一方、当教室ではこれまで3T-MRIを用いてガドリニウム（Gd）鼓室内投与による内リンパ水腫の診断の有用性を報告してきた。今回我々は、3T-MRIを経時的に行うことでイソソルビドの内リンパ水腫軽減効果を画像的に評価し検討を行ったので若干の文献的考察も含め報告する。

[対象と方法]

ガドリニウム鼓室内投与後のMRIで内リンパ水腫を認めた、メニエール病（確実例）10例を対象とした。2例を除いては、1回目のMRI後よりイソソルビド（90ml/日）の内服を開始し、約5～28週後に再度2回目のMRIを行い、画像での内リンパ水腫の変化を評価した。内リンパ水腫の変化の有無につき視覚的（定性的評価）に判断するとともに、前庭に関しては、半定量的な評価として、内リンパ腔の面積を全てのスライスで測定し、その総和を算出した。なお、定性的な評価および面積の算出については臨床経過を知らない耳鼻科医が行った。画像のトレーシングおよび面積測定にはDICOM VIEWER SOFTWARE (EVInsight®)内の計測ツールを用いた。

[結果]

定性的評価において、イソソルビドを使用した群の38%（3/8）で蝸牛の、75%（6/8）で前庭の内リンパ腔の減少を認めた（表1）。一方、イソソルビド未使用群では2例とも変化が無かった。半定量的評価において、イソソルビドを使用した群の88%（7/8）で前庭の内リンパ腔の減少を確認できた（表1）。イソソルビド未使用群では、ほぼ変化が無かった。投与期間、聴力、変化率については明らかな関連は認めなかった。

[考察]

イソソルビドは利尿作用、脳圧降下作用、眼圧降下作用、内リンパ圧降下作用を有する浸透圧利尿薬である。内耳では内耳—血液関門より外リンパ腔にイソソルビドが移行し、浸透圧勾配により内リンパ腔からの水の移動により内リンパ水腫が軽減されるとされる。柿木らはモルモットを用いてイソソルビドの内リンパ水腫軽減作用を確認し報告している。今回我々は、MRIを用いることでイソソルビドのもつ内リンパ水腫軽減作用を実際の患者で確認することができた。メニエール病において、イソソルビドを使用したほとんどの症例で、前庭の内リンパ腔の軽減を認めたが、1例（症例4）は変化が無かった。一般的にイソソルビドの治療効果は、めまいに対しては68～91%の有効率とされており、本症例での画像における有効率も87%（7/8）と同様の値であった。一方、蝸牛においては定性的評価で内リンパ腔の減少を認めたのは38%（3/8）と前庭の75%（6/8）にくらべ低かった。臨床的にもイソソルビドは聴覚、耳鳴などの蝸牛症状に関してはめまいの抑制効果に比べ有効率が低い（30～48%）とされており、矛盾しない値であった。

今回イソソルビドの使用期間は5～28週（平均10週）であった。今後は長期的な介入も行ない、イソソルビドの長期使用による画像変化、さらにはめまいコントロールとの関連、最適な使用期間などの検討が必要と考える。また今後症例を増やすことで、画像上イソソルビドの効果を認める群と、認めない群との間で多変量解析や遺伝的解析（SNP解析）などを検討している。

[結論]

今回我々は、MRIを用いることでイソソルビドのもつ内リンパ水腫軽減作用を実際の患者で確認することができた（本研究は信州大学放射線科 角谷眞澄教授、同放射線部 上田 仁技師との共同研究によって行われた）。

[参考文献]

Fukuoka H, Tsukada K, Miyagawa M, et al. Semi-quantitative evaluation of endolymphatic hydrops by bilateral intratympanic gadolinium-based contrast agent (GABA) administration with MRI for Meniere's disease. Acta Otolaryngol 130 : 10-16, 2010.

Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. Laryngoscope 117 : 415-420, 2007.

Fukuoka H, Takumi Y, Tsukada K, Miyagawa M, et al. 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 Feb;132(2):141-5.

表 1

症例	年齢	性別	診断	イソソルビド の服用	投与期間 (週)	聴力		定性的評価		MRI 面積 (mm ²)		変化率
						1回目	2回目	蝸牛	前庭	1回目(A)	2回目(B)	
1	47	男	MD	あり	5	40.0	41.3	+	+	27.8	19.1	0.31 ↓
2	58	女	MD	あり	8	53.3	45.0	+	+	65.2	37.9	0.42 ↓
3	49	女	MD	あり	16	15.0	13.3	-	+	37.9	11.5	0.70 ↓
4	35	男	MD	あり	7	41.7	16.7	-	-	45.5	45.4	0.00 -
5	56	女	MD	あり	5	51.7	53.3	-	-	51.1	42.4	0.17 ↓
6	64	女	MD	あり	6	46.7	45.0	-	+	22.5	3.9	0.83 ↓
7	60	男	MD	あり	28	56.7	43.3	+	+	46.3	20.3	0.56 ↓
8	59	女	MD	あり	8	36.7	23.3	-	+	38.7	24.4	0.37 ↓
9	80	男	MD	なし	9	56.7	58.3	-	-	47.3	50.6	0.07 ↑
10	63	女	MD	なし	9	66.7	65.0	-	-	52.2	51.4	0.02 ↓

MD:メニエール病、聴力:0.5、1、2 kHzの平均聴力、+:減少あり、-:変化無し、*:1回目と2回目のMRIの撮影間隔、変化率:(B-A)/A

11. 高齢者メニエール病の検討

萩原 晃、小川恭生、稲垣太郎、永井賀子、鈴木 衛(東京医大)

[はじめに]

メニエール病(メ病)が働き盛りの中年に発症することの多い疾患であることは知られている。2011年版前庭機能異常に関する調査研究班の報告¹⁾によると、メ病の平均発症年齢は男性48.5歳、女性51.4歳であるが、30年前の同報告に比較して、男性6歳、女性10歳の高齢化がみられている。また60歳以上の発症割合も男性10.7%から19.8%、女性13.2%から30.2%に上昇している。高齢者患者の増加は社会の高齢化に伴うものとともに、若年者とは異なるストレス(退職、独居、持病、介護、配偶者の死など)も一因と考えられている。そのため若年者とは異なる視点での高齢者患者の解析が必要である。また高齢者では基礎疾患や身体機能低下のために若年者とは異なる治療方針を検討する必要があると考える。今回我々は65歳以上の高齢者メ病患者の検討を行ったので報告する。

[対象と方法]

メニエール病の診断は“回転性めまい発作を反復すること”、“耳鳴、難聴などの蝸牛症状が反復、消長すること”、MRIなどで中枢疾患やその他の疾患を否定した、厚生省メニエール病の診断基準に従い行われた。対象例は2009年4月から2013年3月までの5年間に東京医科大学病院、厚生中央病院で加療した65歳以上のメニエール病確実例27例である。男性9例、女性18例であった。

[結果]

患者年齢は65歳から83歳で平均年齢は73.4歳であった。発症年齢は44歳から83歳で、65歳未満に発症し、継続した症状がある例(若年発症例)は7例、65歳以上で新規発症した例(高齢発症例)は20例であった(図1)。若年発症例では男性5例、女性2例で、高齢発症例では男性4例、女性16例で1:4の性差であった。

高齢者メ病患者は同期間に加療されたメ病患者全体の18.8%であった。

罹病期間は3カ月から35年、平均7.2年であり、10年未満例が74%、10年以上例が26%であった(図2)。患側耳は右耳例が8例、左耳例が17例、両耳例が2例であった。両耳例の2例は10年以上罹患例であった。めまい発作回数は0.4~36回/年で、平均4.5回/年であった。めまい発作による入院歴は12例(44%)にあった。

患者背景として基礎疾患を検討した。基礎疾患がない例は9例(33%)であった。高血圧症例3例、高血圧症に不眠症や高脂血症、胃炎などを合併した例が3例、前立腺肥大例2例の8例(30%)を基礎疾患軽症例とした。糖尿病3例、癌既往2例、脳梗塞、心筋梗塞3例、潰瘍性大腸炎、ANCA関連性疾患2例、パーキンソン病1例(重複あり)の10例(36%)を基礎疾患重症例とした。

めまい発作の誘因やストレスを聞き取り調査した。16例(59%)でめまいの誘因、ストレスの自覚がなかった。独居のため、めまいへの不安が4例、配偶者の死去が2例、家族、隣人とのトラブルが2例、深夜に及ぶ、頻回に海外へ渡航する仕事が2例、持病への不安が2例であった。

治療は18例(66%)が薬物療法や生活習慣改善などの保存的治療でコントロールされていた。鼓室換気チューブ留置術は9例(33%)に行われた。治療効果は日本平衡神経科学会によるめまいに対する治療効果判定²⁾によると、著明改善3例、改善3例、軽度改善1例、不変2例であった。これらのうち、改善1例と不変の1例に鼓室内ゲンタマイシン投与を行った。この2例は著明改善となった。

[考察]

日本の65歳以上の老年人口は、2010年には総人口の23.1%となり過去最高を記録している。また2060年には高齢化率は39.9%に達する予測されており、日本の高齢化は世界に類をみない速度で進行している。高齢

者人口の増加に伴い、疾病の患者構成や疾病治療の問題点が変わる可能性がある。

1975年から76年の厚生省メニエール病調査研究班の報告では、平均発症年齢は男性42.2歳、女性41.4歳であった。これが30年後の2004年から10年の調査では、男性48.5歳、女性51.4歳と約10歳の高齢化がみられている。また60歳以上の発症割合は前者では男性10.7%、女子13.2%にくらべ、後者では男性19.8%、女子30.2%と増加しており、発症年齢の高齢化もみられている。

・高齢者割合：Mizukoshiら³⁾の報告では、60歳以上のメ病患者割合が1979年から84年の4.6%が、1995年～99年の調査では19.2%に増加している。またBallester⁴⁾らはメ病432例の検討を行い、65歳以上の高齢者は66例(15.3%)であると報告している。我々の検討した高齢メ病患者は、同時期に当科で治療したメ病患者の18.8%にあたり、高齢者割合は過去の報告とほぼ同様であった。メ病患者における高齢者の割合は増加していることは確実で、メ病が働き盛りの疾患とのイメージが変化していく可能性もある。

・高齢発症：高齢者のメ病では若年時に発症し、高齢になるまで引きずっている例が多く、高齢発症例はまれであるといわれてきた。Shojaku⁵⁾らは65歳以上の高齢発症例は1980年から1984年の調査では3.4%であったが、2000年から2004年では12.5%に増加したことを報告している。Ballesterら⁴⁾の報告では全検討例の9%が65歳以上の高齢発症である。また高齢者例の59.1%が高齢発症例である。また我々の検討では、高齢発症例の75%が女性であるが、Mizukoshiら³⁾の報告でも62%が女性であり、高齢新規発症者の多くが女性であるのも同様の結果であった。メ病では発症から長期の経過を経るうちに、めまい発作の対処に慣れてくる患者を経験する。ところが高齢になり始めてめまい発作を経験する例では、発作に対する恐怖や不安がより増強し、必要以上の救急要請や入院希望の増加、入院の長期化などの社会的問題が生じる可能性がある。

・基礎疾患：高齢者では疾患罹患率が上がり、常用する薬の数も増加する。既往が重いときには、他の疾患の治療法に制限が生じることがある。今回の検討では症例の33%に既往症がなく、30%が軽症例であった。高齢者の疾患では、高血圧症が約60%、糖代謝異常が男性60%、女性45%にみられ⁶⁾、歩行障害が20～40%⁷⁾、前立せん肥大が60歳以上男性の50%に認められる。また男女とも一生のうちおよそ2人に1人が、がん罹患し、その発症が55歳以上で上昇することが知られている⁸⁾、今回の検討した例は、これら的高齢者疾患の傾向と比べて基礎疾患が少なく、基礎疾患のために治療制限や治療法を変更した例はなかった。また基礎疾患の軽重でめまい発作の頻度などに差はなかった。今回の検討では高齢メ病患者は比較的健康的で、自立した患者像が示唆された。この点については様々な施設での検討を進める必要がある。

・発症誘因、ストレス：メ病患者では、発症の誘因やめまい発作の契機にストレスが関与することは広く知られている。メ病患者の60%余りがストレスと発症の関わりを自覚していたとの報告がある⁹⁾。また高齢者では加齢に伴う健康、病気、介護などのストレスが多く、若年者と異なる点が指摘されている。

今回検討した例では、なんらかのストレスを感じている例が11例(41%)、めまいの誘因やストレスを自覚していない例が16例(59%)であった。厚生省の保健福祉動向調査¹⁰⁾では65歳以上の男性の36.5%、女性の40.8%、全世代の男性の50.5%、女性の57.7%がストレスを感じており、高年期は比較的ストレスを感じにくい世代と報告している。今回の検討例のストレス自覚割合もほぼ同程度で、メ病高齢患者のストレスが高い傾向はなかった。

過去の報告⁹⁾ではメ病発症の誘因として男性では多忙、職場問題、睡眠不足、女性では睡眠不足、多忙、職場問題、家庭内トラブルが多いと報告されている。今回の検討例では独居のため、めまい発作が不安や配偶者の死など、高齢者に多い問題に関連するものが多かった。これは高齢者が感じるストレス内容で、自分や家族の健康、病気、介護に関することが3/4を占める結果と同様であった。そのため高齢者メ病患者では、めまい発作の抑制が発作の誘因を軽減することが示唆される。

・治療：メ病治療は薬物療法、生活指導などの保存的療法が主で、保存的治療に抵抗し発作が頻発し社会生活に支障をきたす例では外科的治療が行われる。外科的治療は機能改善を目的とした内リンパ嚢手術と機能低下を目的としたゲンタマイシン鼓室内投与、前庭神経切断術、内耳破壊術に分けられる。高齢者ではもと

もと前庭機能低下がある例や治療後の機能低下の代償が進みにくいことがあり、機能低下を目的にした治療が推奨されないことがある。

今回の検討では外科的治療として、最初に鼓室換気チューブが33%に行われた。高齢者例の外科治療はBallesterら⁴⁾が41%に行ったと報告している。全年齢の統計ではPerezら¹¹⁾が510例の検討で20%に、我々の施設では177例の13%に外科的治療を行っている。この結果からは高齢者に対してより積極的に外科的治療が行われる傾向にある。今回検討した例では一人暮らしのため、めまい発作そのものが誘因と考えている例が多かった。また入院を要した例では、めまい発作の恐れから入院が長期化したり、軽症でも入院を希望する例があった。このため若年者に比較しめまい発作を回避したい希望が患者、治療者共にあるため、早期に外科治療に踏みきる可能性が考えられる。外科的治療として、全例でまず鼓室換気チューブ留置が行われ、66%で改善以上の効果があった。過去の報告⁴⁾でも、高齢者に対して同様の治療で70%に効果があり、最初に行う治療として低侵襲で合併症もなく有用な方法と考える。今回我々は2例に前庭機能を低下させる術式として、ゲンタマイシン鼓室内投与を行ったが、2例とも著名改善の効果を得た。しかし1例は術後のふらつきから抑うつ症状を呈し、メンタルヘルス科医師の診察、加療を経て著明改善にいたった例もあり、症例の選択と術前説明は特に重要であると考えられる。

[結論]

- ・高齢者メ病患者27例の検討を行った。
- ・比較的健康で自立した例が多かった。
- ・他の高齢者とはほぼ同様のストレス頻度であった。
- ・鼓室内換気チューブ留置は66%の例で有効であった。

[参考文献]

- 1) 厚生労働省難治性疾患克服事業 前庭機能以上に関する調査研究班 (2008~2010年度) /編. メニエール病診療ガイドライン. 金原出版株式会社, 2011, 80p.
- 2) 水越鉄理、渡辺行雄、將積日出夫、他. 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 10)*: 117-122, 1994
- 3) Mizukoshi K, Shojaku H, Aso S, et al: Clinical study of elderly patients with Meniere's and related disease. *Auris Nasus Larynx* 27: 167-173, 2000
- 4) Ballester M, Liard P, Vibert D, et al: Meniere's disease in the elderly. *Otol Neurotol* 23: 73-78, 2002
- 5) Shojaku H, Watanabe Y, Fujisaku M, et al: Epidemiologic characteristics of definite Meniere's disease in Japan. A long-term survey of Toyama and Niigata prefectures. *ORL* 67: 305-309, 2005
- 6) 清原 裕. “高齢者における生活習慣病の疫学 - 久山町研究から -”. 高齢期における生活習慣病. 公益財団法人 長寿科学振興財団、2013、p. 25 - 34
- 7) 道場信孝. 臨床老年医学入門. 医学書院、2005、278p
- 8) 国立がん研究センターがん対策情報センター
(<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>)
- 9) 高橋正紘. シンポジウム「めまいの発生機序を考える」生活習慣・ストレスの関与(メニエール病). *Equilibrium Res.* 67: 213-221, 2008
- 10) 平成12年 保険福祉動向調査の概況 心身の健康
(www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/hftyosa/hftyosa00/)
- 11) Perez GH, Lopez E, Perez P, et al. Time course of episodes of definitive vertigo in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck surge* 134: 1149-1154, 2008

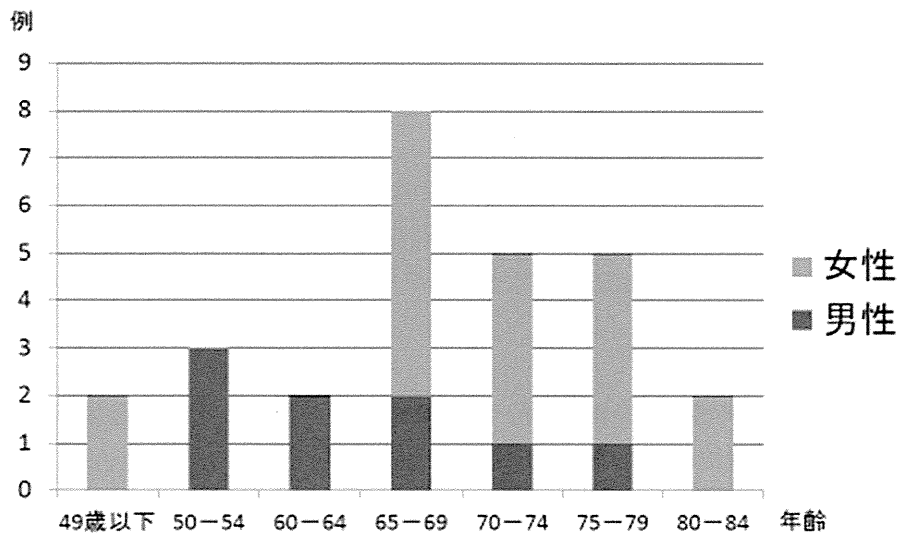


図1: 発症年齢

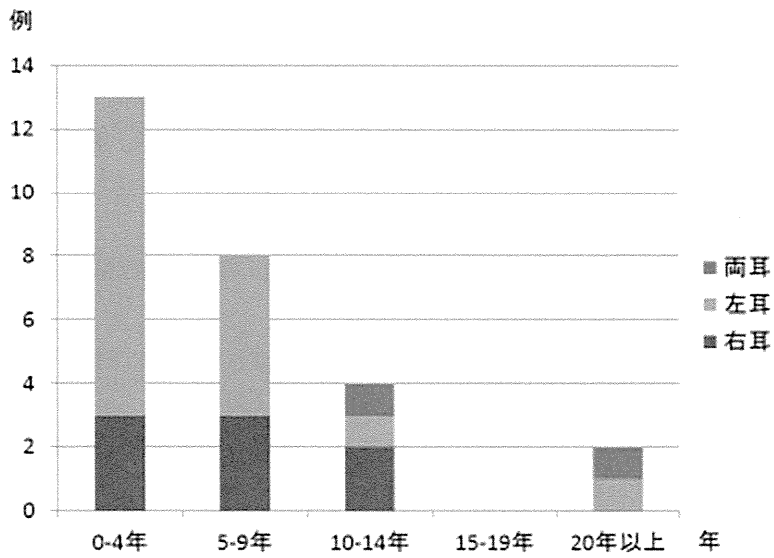


図2: 罹病期間と患側耳