

12. メニエール病症例における SDS (self-rating depression scale) スコア

および項目別の検討

中川貴之¹⁾, 長沼英明²⁾, 落合敦¹⁾, 中座資実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]

めまい診療においては精神科疾患を背景に持つ患者が存在する場合、診断・治療に難渋することがある。今回われわれは神経耳科・旧めまい外来初診患者に SDS を用い、特にメニエール病症例において年齢別の抑うつ状態 (性) について検討した。またメニエール病とその他の疾患での抑うつ状態 (性) を比較・検討した。

[対象と方法]

対象は、2012年1月から2013年8月に受診した18歳から64歳の症例で SDS を行い、記載漏れのなかった末梢性めまい症例194例 (男性:50例、女性:144例、19~64歳、中央値45歳) である。初診時に SDS を配布、記載させ回収した。

194例の疾患別内訳は以下のごとくである。メニエール病群 (以下 MD 群): 男性11例、女性33例、19~64歳、中央値43歳、蝸牛型メニエール病群 (以下 CMD 群): 男性5例、女性29例、20~62歳、中央値43歳、良性発作性頭位めまい症群 (以下 BPPV 群): 男性2例、女性6例、33~64歳、中央値47歳、いわゆる“めまい症”群: 男性32例、女性76例、20~64歳、中央値47歳。MD 群とその他の群 (CMD 群、BPPV 群、めまい症群) の間で、SDS スコアをそれぞれ比較した。

[結果]

4群の SDS スコアの平均値を表1に示す。また MD 群とその他の群 (CMD 群、BPPV 群、めまい症群) の SDS スコアの比較を図1-3にそれぞれ示す。

MD 群と CMD 群、MD 群とめまい症群の間には、SDS スコアは有意な差は認められなかった。しかし、MD 群の SDS スコアは BPPV 群のそれに比して有意に高かった (図2)。

MD 群の年齢分布を図4に、MD 群の年齢別の SDS スコアを表2、図5にそれぞれ示す。MD 群において、年代別には SDS スコアに有意な差はなかった。

[考察]

MD 群の SDS スコアが BPPV 群のそれに比較して有意に高かったことは、良性発作性頭位めまい症例に比してメニエール病症例が抑うつ性の傾向が強いこと、抑うつ性を形成する生活習慣が長かったと考えられた。蝸牛型メニエール病は、臨床症状がメニエール病より軽いものの、CMD 群の SDS スコアが MD 群のそれと有意差がなかったのは、蝸牛型メニエール病症例もまたメニエール病症例と同程度の抑うつ性をもっている可能性が示唆された。

MD 群の年代別 SDS スコアには有意な差は認められなかった。これまでの報告¹⁾により40点以上が軽度抑うつ性ありとされているが、メニエール病症例では60代を除いた広い年代で、軽度の抑うつ性があることが示唆された。

[結論]

メニエール病症例は、良性発作性頭位めまい症例に比して抑うつ性の傾向が強いこと、また抑うつ性を形成する生活習慣が長かったことなどが考えられた。メニエール病症例は幅広い年代で総じて、軽度の抑うつ

性があること、蝸牛型メニエール病症例においても、メニエール病と同様に抑うつ性の傾向が比較的強いことが示唆された。

[参考文献]

1) 山際幹和、服部玲子：Cornell Medical Index 健康調査表を用いた抑うつ状態のスクリーニング、日農医誌49巻2号：79～85,2000.

	症例数	平均	標準偏差
MD群	44	41.70	8.00
CMD群	34	41.41	10.6
BPPV群	8	35.75	9.40
いわゆる “めまい症”群	108	40.87	9.73

表1 4群のSDSスコア

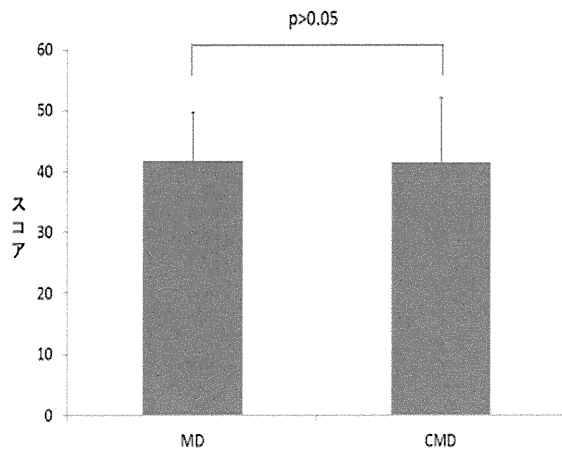


図1 MD群とCMD群のSDSスコアの比較

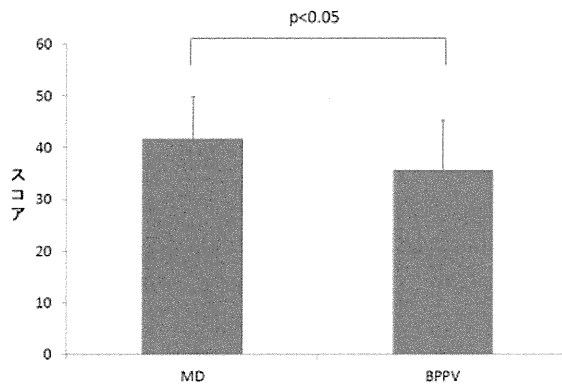


図2 MD群とBPPV群のSDSスコアの比較

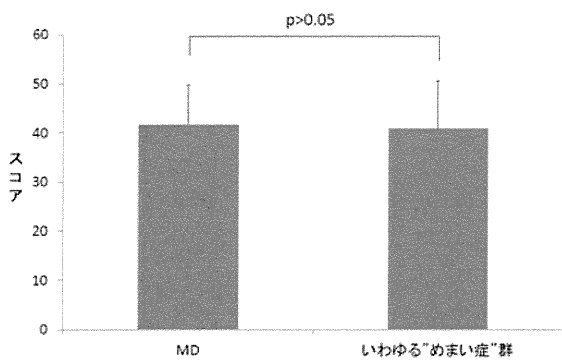


図3 MD群といわゆる“めまい症”群のSDSスコアの比較

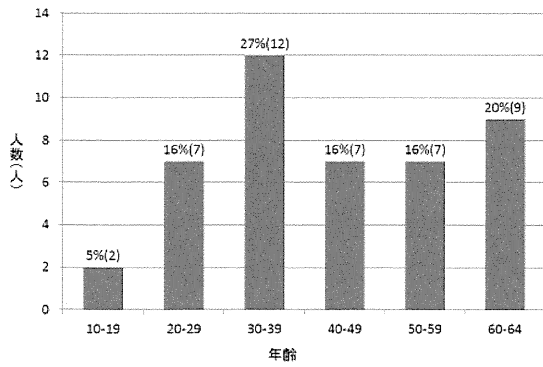


図4 MD 群の年齢分布、括弧内は症例数

年齢	症例数	平均	標準偏差
10-19	2	41	7.07
20-29	7	41.85	8.11
30-39	12	40.23	6.63
40-49	7	45.18	11.60
50-59	7	44.12	8.02
60-64	9	39.88	9.62

表2 MD群の年齢別のSDSスコア

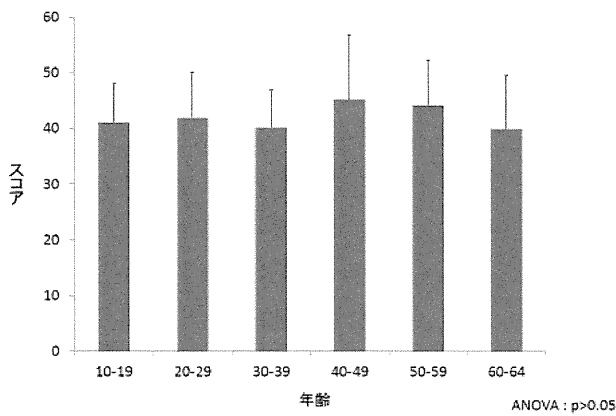


図5 MD 群の年齢別の SDS スコア

13. メニエール病における唾液中ヘルペスウイルス DNA の検出

高橋克昌, 紫野正人, 近松一朗 (群馬大)

[はじめに]

メニエール病の発作にストレスが関与している。ストレスは5つに分類されるが(図1)、メニエール病には精神的ストレスと、身体的ストレスの2つが重要と思われる。「人間関係に疲れた」など精神的ストレスについては、質問紙票による評価が有用である。しかし「仕事が忙しい」など身体的ストレス(疲労)については、評価することは困難であった。ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)と7型(HHV-7)は乳児の突発性発疹の原因ウイルスで、ほぼ100%成人の体内に潜伏感染している。HHV-6は1週間程度の疲労の蓄積に、HHV-7は1ヵ月程度の長期の疲労に反応して再活性化され、唾液中に放出される。唾液中のヘルペスウイルスDNA量から疲労度を客観的に測定する方法が報告された(近藤, 2009)。

[対象と方法]

2012年1月から2013年6月にメニエール病の発作期に診察した15名を、質問紙票(SRQ-DもしくはSDS)でうつ傾向にある(うつ(+))メニエール群)6症例、うつ傾向を除外した(うつ(-))メニエール群)9症例に分類した。症例から唾液を採取し、ウイルスDNAを抽出した後にHHV-6とHHV-7のDNAを測定した。遺伝子増幅はLoop mediated isothermal amplification法で既報告のプライマーを用いた。めまい既往のない健康成人(コントロール)6症例を対象として比較した。

- 1) 口すすぎ3回の後、1分間サリベットコットン®で唾液を採取した。
- 2) QIAmp® Virus DNA キット(Qiagen)でDNA抽出した。
- 3) 既報告の特異的primerを用い、Loop mediated isothermal amplification(LAMP)法で目的ウイルスのDNAを増幅、反応は63°C60分で吸光度が0.1を超えた症例を陽性と判断した(図2)。

[結果]

うつ(+))メニエール群、うつ(-))メニエール群の各々で、HHV-6陽性率は16.7%、63.5%、HHV-7陽性率は16.7%、88.9%だった(図3)。うつ傾向にないメニエール病患者の多くで各ヘルペスが陽性であり、身体的ストレスが蓄積していると推測される。特にHHV-7陽性率が高く、長期に疲労が蓄積していることを示唆した。健康成人では2名にHHV-6陽性だったが、HHV-7陽性者はいなかった(図3)。

うつ(-))メニエール群では、HHV-6と7の両方陽性は5/9症例(56%)であり、短期的にも長期的にも疲れがたまっていると推測された。うつ(+))メニエール群で両方陽性の症例はなかった。

[考察]

ヒトヘルペスウイルス科には8種類のウイルスが属しており(表1)、宿主免疫力低下(=疲労)で再活性化され体外に放出される。口唇ヘルペスとして単純ヘルペス1型(HHV-1)が再活性化されることはよく知られ、ウイルスが抵抗力の下がった宿主から体外にでる様は、沈没船から逃げ出すネズミに喩えられる。同様にHHV-6&7が身体的ストレスで再活性化され、唾液に出てくるのが明らかになり、疲労度測定に応用されてきた。

メニエール病はストレスの関与が大きく、ストレス回避が治療に有効である。仕事が忙しく、人間関係にストレスがある働き盛りの中年に加え、近年では親の介護が負担になる60代のメニエール病が増えていると言われている。患者は精神的なストレスに加え、疲労が蓄積されていることも多く、15人の新規メニエール病のうち、質問紙票でうつ傾向のある(=精神的ストレス)メニエール病は6名、うつ傾向がない(=身体的ストレス)メニエール病は9名だった。精神的ストレスがあるメニエール病は、ストレス回避が難しいために難治例になりやすく、身体的ストレスのみのメニエール病は十分な休息と保存的な治療で軽快する傾向にあ

った。

唾液中のヘルペスウイルスDNA測定で、身体的ストレスが主な原因か、精神的なストレスが負荷になっているのかが治療前に分かれば、難治例の選別が早期に可能になると思われる。

[結論]

身体的ストレスがあるメニエール病患者では、有意に唾液中ヘルペスウイルスDNAが増加していた。健常者や精神的ストレスが原因のメニエール病患者での陽性率は低かった。

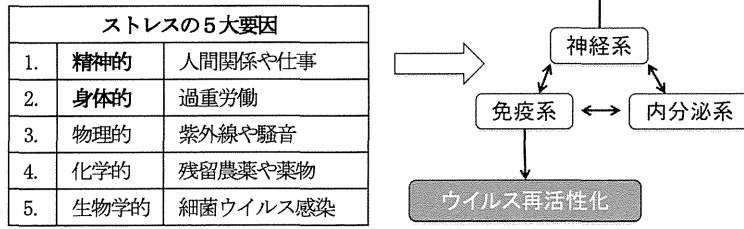
[参考文献]

近藤 一博. 【最新・疲労の科学 日本発 抗疲労・抗過労への提言】 疲労の計測 疲労のバイオマーカー 唾液中ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6). 医学のあゆみ 2009; 228: 664-8.

Ihira M, Akimoto S, Miyake F, Fujita A, Sugata K, Suga Set al. Direct detection of human herpesvirus 6 DNA in serum by the loop-mediated isothermal amplification method. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2007;39:22-6.

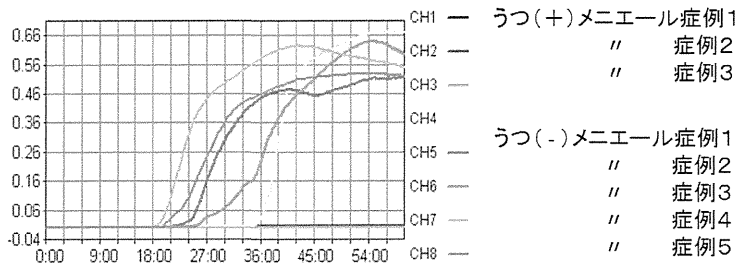
Yoshikawa T, Ihira M, Akimoto S, Usui C, Miyake F, Suga Set al. Detection of human herpesvirus 7 DNA by loop-mediated isothermal amplification. Journal of clinical microbiology 2004;42:1348-52.

図1 ストレスが及ぼす影響



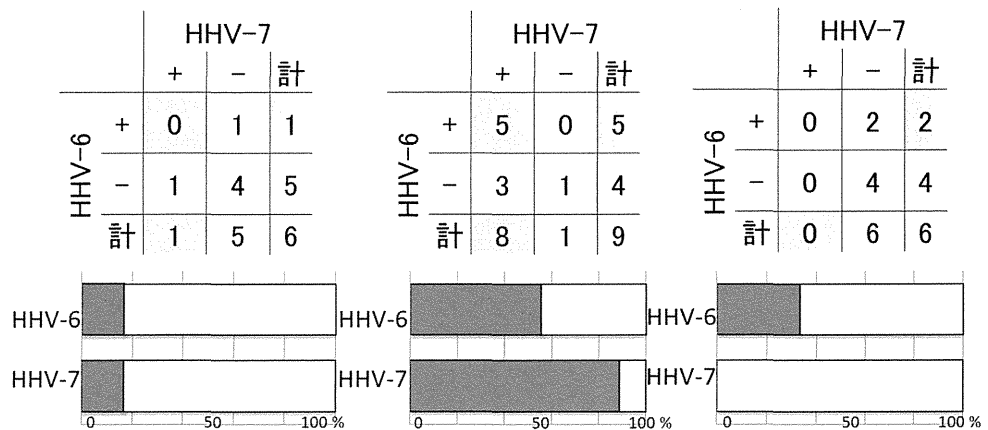
ストレスは5つの要因に分類される。神経系、免疫系、内分泌系を乱し、ウイルス再活性化に関与する。

図2 HHV-7 ウイルスDNA増幅例



うつ(+)
メニエール病症例は増幅されないが(CH1-3)、うつ(-)
メニエール病症例は増幅された(CH4-8)。

図3 うつ(+)
メニエール病、うつ(-)
メニエール病、健康者における唾液中HHV-6&7 DNA陽性率



左列から、うつ(+)
メニエール病群 (n=6)、うつ(-)
メニエール病群 (n=9)、健康者コントロール (n=6)。
上段：各ウイルス陽性症例と陰性症例の内訳 (症例数)、縦はHHV-6、横はHHV-7。下段：各ウイルス陽性率 (%)。うつ(-)
メニエール病では各ウイルスの陽性率が高い (下段中央)。特に長期に蓄積した疲労を表す
HHV-7の陽性は顕著で、健康成人では短期の疲労を表すHHV-6が陽性の症例も認められたが、HHV-7陽性者は
いなかった。

表1 ヒトヘルペスウイルスの分類

学名	略称	一般名	初感染	再活性化	癌化
HHV-1	HSV-1	単純ヘルペスウイルス1型 Herpes simplex virus -1	歯肉・咽頭	口唇ヘルペス	-
HHV-2	HSV-2	単純ヘルペスウイルス2型 Herpes simplex virus -2	外陰部	性器ヘルペス	子宮頸癌
HHV-3	VZV	水痘・帯状疱疹ウイルス Varicella zoster virus	水痘	帯状疱疹	-
HHV-4	EBV	EBウイルス Einstein-Barr virus	伝染性単核球症	慢性活動性EBV感染	上咽頭癌 Burkittリンパ腫
HHV-5	CMV	サイトメガロウイルス Cytomegalo virus	CMV単核症	CMV肺炎	-
HHV-6	-		突発性発疹	?	-
HHV-7	-		突発性発疹	?	-
HHV-8	KSHV	カポシ肉腫関連ヘルペスウイルス Kaposi's sarcoma associated herpes	-	-	カポシ肉腫

14. 難治性めまいに対する漢方薬のスクリーニング

—ゼブラフィッシュを用いて—

広瀬敬信、下郡博明、橋本誠、山下裕司（山口大）

[はじめに]

ゼブラフィッシュは容易に飼育する事ができ、一度に多く産卵し、全ゲノム配列でヒトと80%の相同性がある事等からスクリーニングに対する実験動物に適しており、NIHではマウス・ラットに続く第3のモデル動物であると認知されている。その体表面には水流を感知する側線器があり、ゼラチン物質でおおわれた動毛をもつ複数の有毛細胞と支持細胞からなる神経小丘で構成され、構造的に三半規管膨大部に酷似する。またアミノグリコシド系薬物やシスプラチンで障害されるなど、生理学的にも内耳有毛細胞に酷似している。体表面に有毛細胞がある事から、解剖の必要がなく、有毛細胞の障害等のスクリーニングに適している。

難治性めまいに対する薬物療法の効果は不十分である。一方、漢方薬は様々な生薬を組み合わせているため、様々な作用があり難治性めまいに対する有力な治療になりうると考えられる。しかし漢方薬だけでも100種類以上あり、どの漢方薬に効果があるかを見るのにげっ歯類を使った実験では途方もない労力と時間を要するが、ゼブラフィッシュ側線器有毛細胞を用いれば簡便かつ早くスクリーニングする事ができる。今回我々は、ネオマイシン有毛細胞障害モデルを用いて漢方薬8種類のスクリーニングを施行した。

またネオマイシンによる有毛細胞障害モデルは、酸化ストレスによると報告されている事から、スクリーニングされた薬物の保護機構を検討するために、酸化ストレスの評価を行った。

[対象と方法]

生後5-7日目の野生型ゼブラフィッシュを用い、48穴プレートにゼブラフィッシュを10匹入れ、1, 10, 100, 1000 $\mu\text{g/ml}$ 濃度の漢方薬を暴露した後、ネオマイシン200 μM ・1時間で有毛細胞を障害し、4%パラホルムアルデヒドにて固定、1次抗体としてParvalbumin抗体、2次抗体としてAlexa 488抗体にて蛍光免疫染色し標本とした。神経小丘のS01、S02、O1、OC1の有毛細胞数を数え、コントロール群を100%とした有毛細胞残存率を評価した。

酸化ストレスの検討は、生存したゼブラフィッシュを用い、コントロール群、ネオマイシン群、四物湯+ネオマイシン投与群に分けた。四物湯1000 $\mu\text{g/ml}$ 1hで暴露後、ネオマイシン200 μM で障害、酸化ストレスマーカーであるH2DCFで染色し、ネオマイシン投与後5分で評価した。

[結果]

図1に四物湯による例を示す。コントロールでは有毛細胞は障害されていないが、ネオマイシン200 μM 投与群では障害されている事が解る。四物湯+ネオマイシン投与群では、有毛細胞障害が軽減されている。これらを元に容量反応曲線を作成した(図2)。四物湯+ネオマイシン投与群はネオマイシン投与群に比べ、有意に有毛細胞が保護されていた。漢方薬8種類のスクリーニング結果図3に示すが、全ての漢方薬に保護効果が見られた。

また酸化ストレスの実験では、コントロール群ではほとんど染色されないが、ネオマイシン投与群では強く染色され、四物湯+ネオマイシン投与群では染色が軽減されているのが解る(図4)。

[考察]

一般的に漢方薬には生薬が含まれているため、全ての漢方薬に抗酸化能があると言われている。ゼブラフィッシュのネオマイシンによる側線器有毛細胞障害は、酸化ストレスによると報告されている事から、漢方薬の抗酸化作用がネオマイシンによる酸化ストレスを軽減し、有毛細胞を保護したと考えられた。また、一部漢方薬にはステロイド様作用や抗炎症作用があるが、ステロイド様作用や抗炎症作用のない漢方薬にも

保護効果が認められた事、ステロイド様作用や抗炎症作用のある漢方薬が他と比べ保護作用が強くないため、保護した原因は作用としては主として抗酸化能によるものと考えられる。

今後、100種類以上のすべての漢方薬をスクリーニングし、どの漢方薬に効果があるのかを同定する予定である。

[結論]

ゼブラフィッシュ側線器有毛細胞障害モデルを用いて漢方薬のスクリーニングを行い、全ての薬剤に保護効果が認められた。ネオマイシンによる側線器有毛細胞障害モデルは、主に酸化ストレスによるものであり、抗酸化作用によって有毛細胞が保護されたと考えられた。漢方薬は生薬から作られているため、一般的にすべての漢方薬に抗酸化能があり、難治性めまい等の内耳障害に対する有力な治療になると考えられる。

[参考文献]

Hirose Y, Simon JA, Ou HC. Hair cell toxicity in anti-cancer drugs: evaluating an anti-cancer drug library for independent and synergistic toxic effects on hair cells using the zebrafish lateral line. J Assoc Res Otolaryngol. 2011 Dec;12(6):719-28.

Olivari FA, Hernández PP, Allende ML. Acute copper exposure induces oxidative stress and cell death in lateral line hair cells of zebrafish larvae. Brain Res. 2008 Dec 9;1244:1-12.

Nishimura K, Osawa T, Watanabe K. Evaluation of oxygen radical absorbance capacity in kampo medicine. Evid Based Complement Alternat Med. 2011

図1 有毛細胞

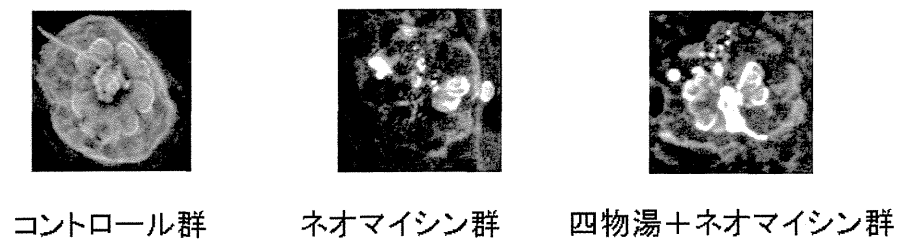
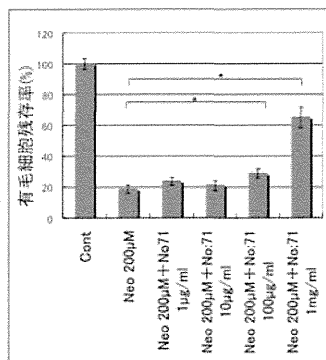


図2 容量反応曲線



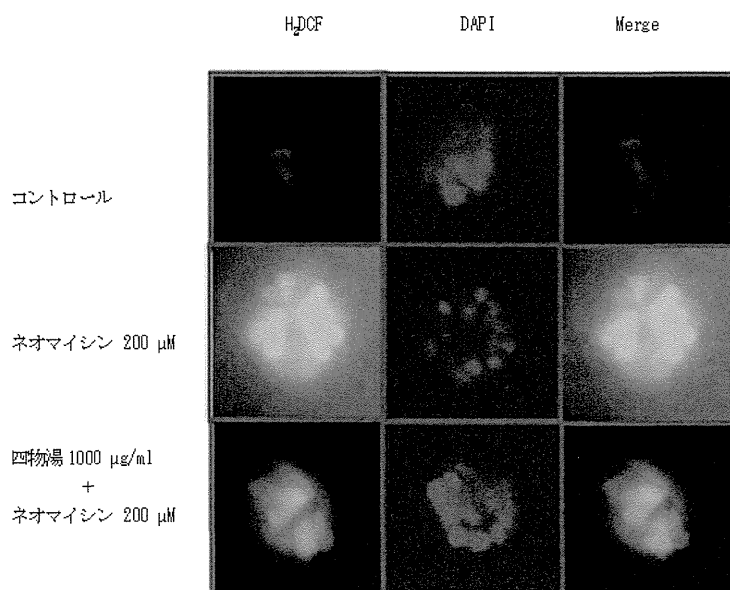
*P<0.01

図3 スクリーニング結果

Drug	0 $\mu\text{g/ml}$	1 $\mu\text{g/ml}$	10 $\mu\text{g/ml}$	100 $\mu\text{g/ml}$	1000 $\mu\text{g/ml}$
小柴胡湯	22.4 \pm 1.8	17.9 \pm 2.6	16.4 \pm 3.4	24.7 \pm 4.1	40.1 \pm 5.2 * *
黄連解毒湯	22.4 \pm 1.8	25.4 \pm 4.6	24.9 \pm 4.4	28.2 \pm 4.8	38.0 \pm 4.5 * *
当帰芍薬散	22.4 \pm 1.8	21.4 \pm 3.4	19.6 \pm 3.5	22.2 \pm 2.8	36.0 \pm 2.4 * *
四逆散	22.4 \pm 1.8	28.2 \pm 3.3	28 \pm 2.6	30.5 \pm 3.5 *	41.1 \pm 3.7 * *
補中益気湯	18.5 \pm 2.7	15.7 \pm 3.0	23 \pm 7.0	20.1 \pm 3.5	36.4 \pm 3.5 * *
十全大補湯	18.5 \pm 2.7	16.6 \pm 2.1	11.9 \pm 3.3	24.5 \pm 2.2 *	34.7 \pm 3.5 * *
温清飲	18.5 \pm 2.7	14.5 \pm 2.6	17.7 \pm 3.9	26.3 \pm 5.6	61.3 \pm 6.8 * *
四物湯	18.5 \pm 2.7	23.6 \pm 2.6	21 \pm 3.3	28.7 \pm 3.1 * *	65.1 \pm 6.7 * *

*p<0.05 ** p<0.01

図4 酸化ストレス実験



15. 塩酸セルトラリンが前庭神経系に与える影響

下郡博明、菅原一真、橋本 誠、広瀬敬信、山下裕司（山口大）

[はじめに]

抗うつ薬慢性投与により、海馬ではCREB-BDNF系が活性化することで神経細胞新生をもたらすことがわかっている。同様の機序で、前庭神経系においてもCREB-BDNF系を活性化させることで前庭障害後の機能回復に寄与できる可能性を検討した。

[対象と方法]

実験にはハートレイ系白色モルモットを用いた。抗うつ薬として塩酸セルトラリンを含んだ特殊飼料（1 mg/10 g）、あるいは通常飼料を用いて30日間飼育の後、顕微鏡下に右外側半規管を切断して一側前庭障害を作成した。障害後24時間の時点で前庭神経節、前庭神経核を摘出後、mRNAを抽出した。RT-PCRでBDNF mRNA、BDNFのレセプターであるtrkB mRNAを同定、定量化して検討した。

[結果]

障害後の前庭神経核、前庭神経節におけるBDNF mRNA は、塩酸セルトラリン摂取群の障害側が通常飼料摂取群の非障害側に比し有意に増加していた。さらには、障害後の前庭神経節におけるtrkB mRNA は、塩酸セルトラリン摂取群の障害側が通常飼料摂取群の非障害側に比し有意に増加していた。

[考察]

モルモットに対して塩酸セルトラリン慢性投与を行うことで、前庭神経系障害時には障害側前庭神経系のBDNFに対する感受性が亢進することで、障害からの回復促進に寄与する可能性が考えられた。

[結論]

モルモットに対して抗うつ薬の一つである塩酸セルトラリン慢性投与を行うことで障害側の前庭神経系でのCREB-BDNF系を活性化させる可能性が示唆された。

16. メニエール病に対する水分摂取療法 (Hydration Therapy) の長期治療成績

長沼英明¹⁾, 河原克雅²⁾, 徳増厚二³⁾, 落合敦³⁾, 中川貴之³⁾, 中座資実³⁾, 岡本牧人³⁾

1) 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

2) 北里大学医学部生理学、3) 北里大学医学部耳鼻咽喉科学

[はじめに]

メニエール病の予後、特に長期の聴力予後が不良であることが報告されている¹⁾。近年メニエール病の発症に Arg-Vasopressin が関連しているという臨床的・基礎的研究が多数存在する²⁻⁶⁾。AVP 投与動物モデルに内リンパ水腫が生じること^{3, 4)}、AVP は肉体的・精神的ストレスで分泌が亢進すること⁷⁾、メニエール病の発作には両ストレスが強く関連していること⁸⁻⁹⁾などの報告がある。分子生物学的研究により水チャネル (Aquaporin: AQP) が同定された。特に、AVP 調節性の AQP2 が内リンパ水腫の形成に重要な役割を演じているという報告がなされている。

一方、我々はラットを用いた動物実験において、AVP を腹腔内に投与することにより、ABR 閾値上昇 (聴覚の低下) を認めた。さらに、24 時間水分制限ラットでは、等量の AVP 腹腔内投与において、通常的水分摂取制限を行わないで AVP を腹腔内に投与したラットに比して早期に ABR 閾値が上昇した。また血管条中間細胞に細胞内浮腫と考えられる液胞が AVP により誘導されること¹⁰⁾、24 時間の脱水を予め負荷しておく、AVP 投与でその液胞は増加すること¹¹⁾、またその液胞形成は、V2R 拮抗薬で抑制されることなどを報告した¹²⁾。その結果、脱水環境はメニエール病の発症または病態の進行にマイナスに働く可能性が示唆された。メニエール病の発症と AVP 系の機能の過剰な状態の間に関連性があるとする、とくに聴力低下は AVP 系機能亢進による蝸牛外側壁、特に血管条の循環障害がその原因となる可能性が考えられる。そうであれば血管条などの血流の改善とその維持が治療として重要でないかと考えられた。

そこでメニエール病の治療として、十分な水分摂取をさせることは、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²⁾、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：2010 年までに、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) 122 例 (両側例：15 例)、137 耳 (男性 29 例 平均年齢 51.5±13.5 yrs、女性 93 例 平均年齢 50.4±14.6 yrs) である。

コントロール群：当科旧めまい外来にて 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 ($p < 0.01$)。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 ($p < 0.01$)。

[考察]

今回の検討でも前回の報告¹³⁾と同様、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)共にコントロール群に比して有意に改善した。メニエール病の聴力低下の発生メカニズムとして、内リンパ水腫とは別に、血管条の循環障害が存在することがこれまでの我々の基礎研究により想定されていた。本治療法のめまい、聴力に対する治療効果のメカニズムとして、水分摂取により内耳循環の改善が生じているもの推測される。メニエール病の長期予後の改善にはストレスの軽減とは別に、内耳環境を良い状態に保つことが重要ではないかと考えられる。

[結論]

2010年まで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。十分な内耳血流を保つことがメニエール病の長期予後の改善に重要であると考えられた。

[参考文献]

- 1) Stahle J, Friberg U, Svedberg A. : Long-term progression of Meniere's disease. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl. 485: 78-83, 1991
- 2) Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, et al.: Water may cure patients with Meniere Disease. Laryngoscope, 116: 1455-1460. 2006.
- 3) Takeda T, Takeda S, Kitano H, et.al.: Endolymphatic hydrops induced by chronic administration vasopressin. Hear. Res 140: 1-6, 2000
- 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 436: 970-975, 1998
- 5) Takeda T, et al: Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol (Stockh); Suppl 519: 219-222. 1995.
- 6) Kitano H, Suzuki M, Kitanishi T, et al. Regulation of inner ear fluid in the rat by vasopressin. Neuro Report 10: 1205-1207, 1999
- 7) Lightman SL. : The Neuroendocrinology of Stress: A Never Ending Story. Journal of Neuroendocrinology 2008; 20: 880-884.
- 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: 927-933

9) Soderman ACH, Moller J, Sjoback DB, et al. : Stress as a trigger of Attacks in Meniere's disease. A case-crossover study. Laryngoscope 2004; 114: 1843-1848.

10)長沼英明、河原克雅、徳増厚二、他 : Vasopressin 投与後の血管条形態の変化. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究 平成 20 年度 総括・分担研究報告書 2008/3; p71-73

11) 長沼英明、河原克雅、徳増厚二、他 : 実験的 Arg-Vasopressin 投与動物モデルの蝸牛血管条形態変化における-脱水の影響-、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究 平成 21 年度 総括・分担研究報告書 2010/3; p87-90

12) 長沼英明、河原克雅、徳増厚二、他 : 実験的 Arg-Vasopressin 投与動物モデルにおける蝸牛血管条の形態変化-Vasopressin V2-receptor 拮抗薬の影響-、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書 2011/3; p77-80

13)長沼英明、河原克雅、徳増厚二、落合敦、加納孝一、中川貴仁、細野浩史、岡本牧人 : メニエール病に対する水分摂取療法 (Hydration Therapy)、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究 平成 24 年度 総括・分担研究報告書 2013/3; p130-134.

表1 AAO-HNS 1995 の判定基準による長期治療成績 めまい

Numerical values: NV

the average number of definitive spells per month
for the 6 months in 18 to 24 months after therapy

X 100 = NV

the average number of definitive spells per month
for 6 months before therapy

- 0 : A (complete control of definitive spells),
- 1 to 40 : B (substantial control)
- 41 to 80 : C (limited control)
- 81 to 120 : D (unchanged)
- over 120 : E (worse)

	A	B, C	D
水分摂取療法群	130 (95%)	6 (4%) (5, 1)	1 (1%) (1, 0)
コントロール群	22 (76%)	5 (23%) (3, 2)	2 (7%) (1, 2)

p < 0.01

表2 AAO-HNS 1995 の判定基準による長期治療成績 聴力

	改善	不変	低下
水分摂取療法	38 (28%)	96 (70%)	3 (2%)
コントロール群	2 (7%)	11 (38%)	16 (55%)

p < 0.01

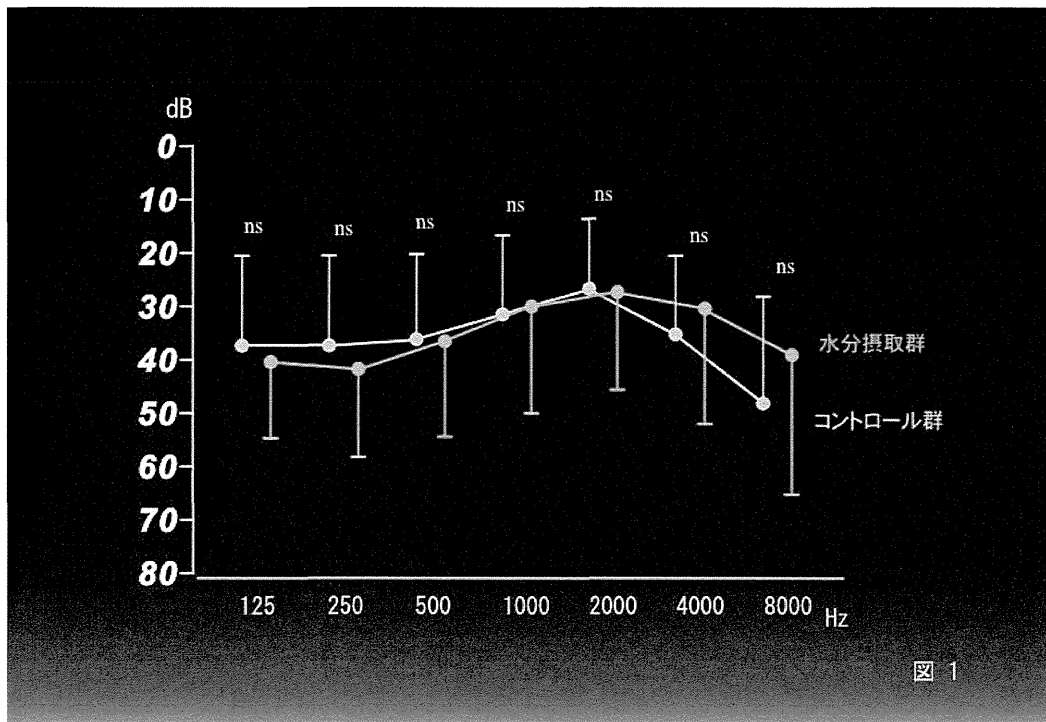


図 1

図 1 : 両群の治療前の周波数別聴力比較

ns : $p > 0.05$ 、Bar は S. D.

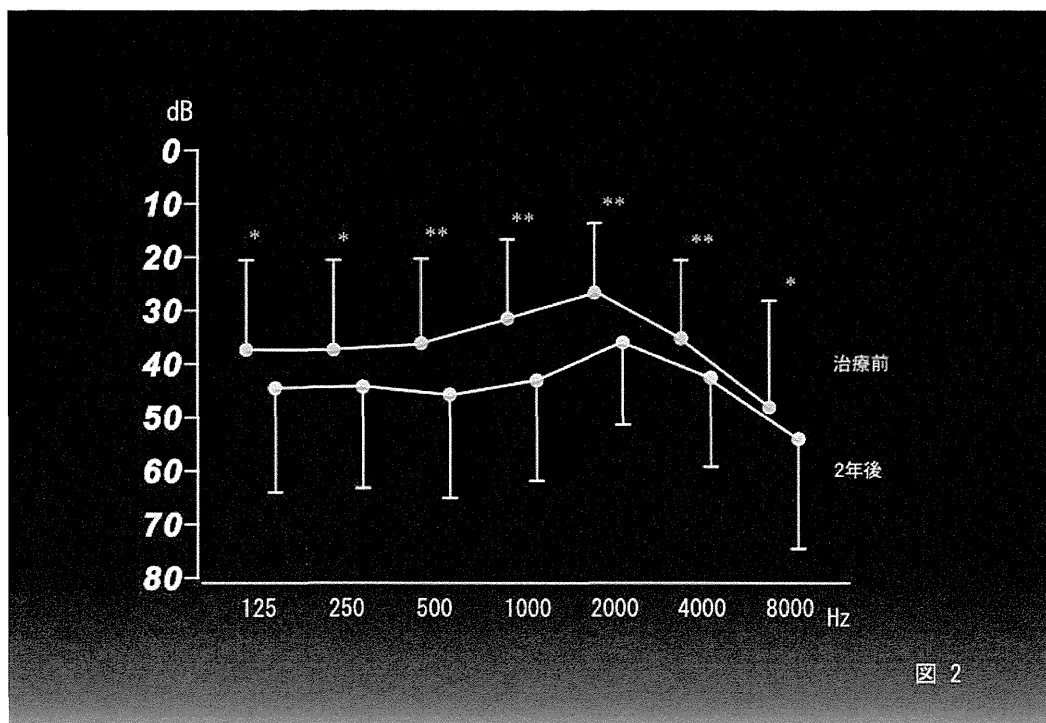


図 2

図 2 : コントロール群の治療前と治療開始 2 年後の周波数別聴力比較

** : $p < 0.01$ 、* : $p < 0.05$ 、Bar は S. D.

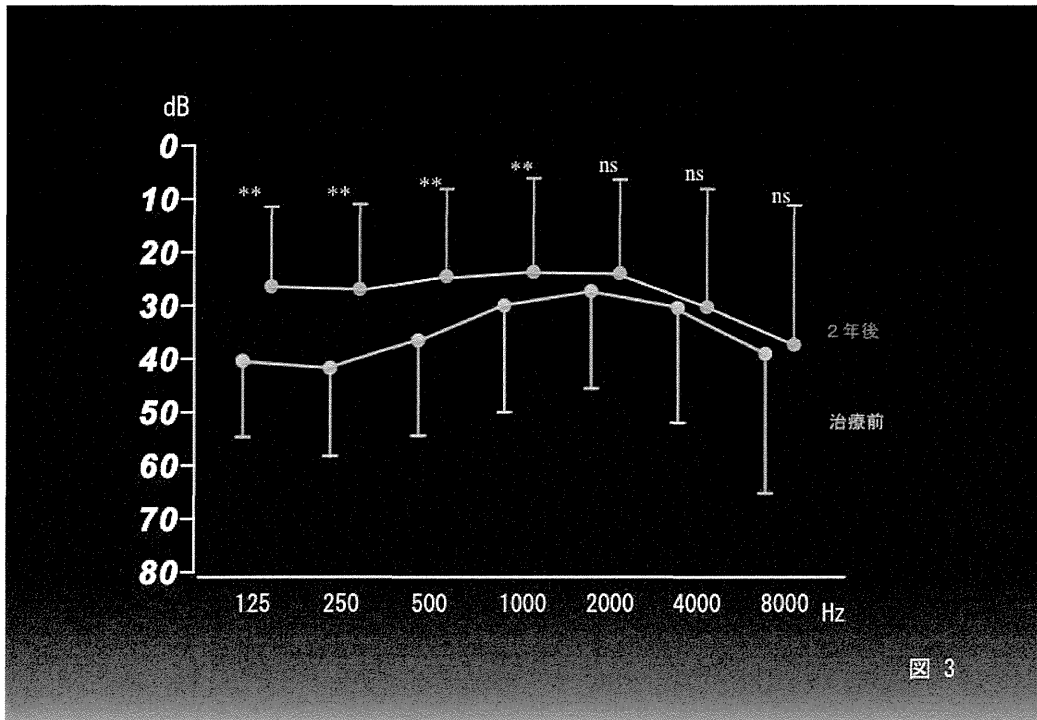


図3：水分摂取量法群の治療前と治療開始2年後の周波数別聴力比較
 **：p < 0.01、ns：p > 0.05、Bar はS. D.

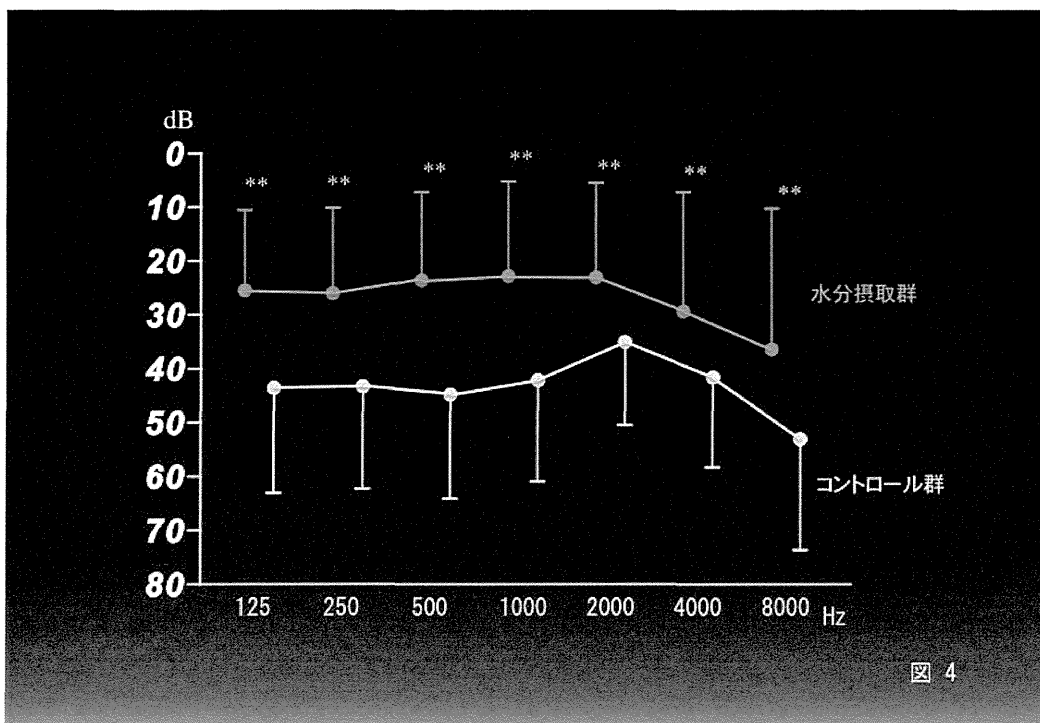


図4：両群の治療開始2年後の周波数別聴力比較
 **：p < 0.01、Bar はS. D.

17. 大阪労災病院におけるストレス・ホルモン・マネージメント研究

北原 紘、大藪芳之、今井隆介、福嶋宗久、道場隆博(大阪大、)富山要一郎、西池季隆(大阪労災)

[はじめに]

以前よりメニエール病(以下メ病)とストレスの因果関係に関して指摘されているが、さらに両者を仲介する因子として抗利尿ホルモンが注目されている。メ病治療として生活指導や内服治療などの保存治療と内リンパ嚢開放術などの外科治療の間に位置する治療として、水分摂取治療、鼓膜チューブ留置治療、暗所睡眠治療を施行し、治療前後の採血による血中ストレス・ホルモン値の変化およびアンケート回答によるうつ傾向、ストレス傾向の変化を検討した。

[対象と方法]

2010-2012年に大阪労災病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科を受診しためまい症例1997例、うちメ病確実例799例(799/1997=40.0%)。当臨床研究参加に同意したメ病756例、うち4週間の内服保存治療で軽快しなかった症例297例(297/756=39.3%)を対象とした。コンピュータ無作為抽出により、そのまま最善の内服治療を続行するI群74例、0.035ℓ/日¹の水分摂取+内服のII群75例、鼓膜チューブ留置+内服のIII群74例、6-7時間/日の暗所睡眠+内服のIV群74例に群分けし検討した。メ病の診断には厚労省ガイドライン、治療効果判定にはめまい平衡医学会判定基準を用いた。内服保存治療非軽快例の定義は、観察期間内4週間で薬物その他の保存的治療に抵抗し、少なくとも1回以上のめまい発作が生じるand/or観察期間前4週間に増悪した難聴が回復しない症例。

[結果と考察]

めまい発作完全抑制率2年および聴力悪化防止率2年について、I群に対してII、III、IV群はいずれも有意に良好な結果であった。治療前後の血中ストレス・ホルモン値の変化について、抗利尿ホルモン値はI群に対してII、III、IV群はいずれも有意に減少した。一方、コルチゾール値は4群間で有意な変化を認めなかった。治療前後のアンケート回答の変化について、うつ傾向、ストレス傾向のいずれの回答も4群間で有意な変化を認めなかった。以上の結果から、メ病症例に対して何がしかの治療を施行したとき、血中抗利尿ホルモン値を効果的に減少させることができれば、実際に曝露されているストレスがそのままであっても、良好な治療成績を期待することができると考えられた。

[参考文献]

1. Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, Okamoto M. Laryngoscope 116: 1455-1460, 2006.
2. Kimura RS, Hutta J. Eur Arch Otorhinolaryngol 254: 213-218, 1997.
3. Nakayama M, Suzuki M, Inagaki A, Takemura K, Watanabe N, Tanigawa T, Okamoto K, Hattori H, Brodie H, Murakami S. J Clin Sleep Med 15: 6: 445-449, 2010.