眩暈・難聴疾患での血漿抗利尿ホルモン値

— メニエール病を中心に —

竹田 泰三・片岡 英幸*・柿木 章伸
土師 知行・齋藤 春雄

Antidiuretic Hormone (ADH) in Patients with Vertigo and/or Deafness

Taizo Takeda, Akinobu Kakigi, Tomoyuki Haji and Haruo Saito
(Kochi Medical School)

Hideyuki Kataoka
(Obama Public Hospital)

Serum antidiuretic hormone (ADH) levels were determined with a radioimmunoassay using a reversed-phase C₁₈ silica column in 200 patients with vertigo, dizziness and/or deafness ; 85 of them had a diagnosis of Meniere's disease. The serum ADH level was significantly elevated in patients with Meniere's disease and in others with endolymphatic hydrops ; e.g. cochlear Meniere's disease or delayed hydrops. On the other hand, the serum ADH level was rarely elevated in patients without endolymphatic hydrops. The increase of serum ADH in Meniere's disease showed no differences in relation to sex, duration of disease or laterality, but it was closely linked to vertigo attacks. The serum ADH level was very high during the week after an attack of vertigo and dizziness (acute phase), but it fell when the attack ended (remission). These results suggest that disorders of ADH-control in the inner ear are part of the mechanism underlying vertigo attacks in Meniere's disease.

Key words: antidiuretic hormone (ADH), Meniere's disease, hydrops, acute phase, remission

緒 言

以前より、内耳と腎臓は、組織構造や抗原性、また種々の薬物に対する反応などで、極めて類似した側面を持つことで知られているが¹⁾²⁾、集合尿細管の上皮に作用して、水透過性を変化させることにより体内の水分調節を行なう抗利

尿ホルモン (ADH) が、内耳においても何らかの生理的役割を担う可能性があることが最近指摘されるようになった。生化学的には、ADH は蝸牛の血管条や前庭上皮に作用して adenylylate cyclase を活性化する^{3)~5)}。この adenylylate cyclase の活性化は cyclic AMP の生成を促し、

内リンパ液の分泌をもたらすことが予想され, ADH はホルモンの内耳の水分代謝をコントロールすると考えられている. また, 電気生理学的には, ADH は蝸牛電位に影響を及ぼし, メニエール病の蝸牛図所見とよく類似した, AP 電位の減少と -SP 電位の増大現象をもたらすことが Mori らによって報告されている⁶⁾. 実際, 内リンパ水腫というその形態的特徴より水分代謝障害が示唆されるメニエール病で, この ADH が有意に高値を示すとの石井らの報告もある⁷⁾. そこで, 本稿ではこの事実を確認すると同時に, メニエール病の臨床像と ADH に如何なる関わりがあるか検討した.

対象と方法

対象は高知医科大学耳鼻咽喉科を受診した眩暈, 難聴, 耳鳴を主訴とする患者200例で, 喫煙者は含まれていない. 疾患の内訳は, メニエール病確定例85例(一侧罹患38例, 両側罹患47例), メニエール病疑い例6例, 蝸牛型メニエール病8例, 前庭型メニエール病7例, 内リンパ水腫関連疾患18例(遅発性内リンパ水腫16例, 梅毒

性内リンパ水腫2例), 突発性難聴22例, 良性発作性頭位眩暈, 前庭神経炎, 椎骨脳底動脈不全, 起立性眩暈などめまいを主症状とする眩暈疾患30例および音響外傷, 耳毒性難聴, 老人性難聴, 遺伝性難聴等からなる難聴・耳鳴を主症状とする疾患24例であった. メニエール病の診断は, 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班のメニエール病の診断基準に従ったが, 内リンパ水腫を検出する補助手段としてグリセロールテストや蝸牛図検査も行なった.

血漿 ADH の計測法は, 逆相 C₁₈ シリカカラムによるラジオイミュノアッセイで⁸⁾, 実際の計測は SRL 株式会社に依頼した. ADH の計測時には, 純音聴力検査も必ず施行し, また, 症例によっては ADH を数回繰り返し計測し, 臨床症状との関連を探った. なお, ADH の正常値の上限は, SRL 社による105例の正常人の基準値より 3.5 pg/ml とした.

結 果

1. 各種疾患群と ADH の関係

図1に, 各種疾患群での初回 ADH の測定値

図1 各疾患群の血漿 ADH 値の分布

の比較を示す。ADH 値は、突発性難聴、眩暈疾患や難聴・耳鳴疾患群でも、正常値上限3.5 pg/ml を越す高値を示す症例が散見されるが、これらの疾患に比して、メニエール病確実例、メニエール病疑い例、蝸牛型メニエール病および遅発性内リンパ水腫を中心とする内リンパ水腫関連疾患等、内リンパ水腫をその疾患の基礎に持つと考えられる疾患群では、ADH は全般的に高い傾向を示し、その平均値も正常値の上限より高い値をとった。一方、前庭型メニエール病、突発性難聴、眩暈疾患、難聴・耳鳴疾患群など、必ずしも内リンパ水腫を基礎に持つとは考えられていない疾患群の血漿 ADH の平均値は、難聴・耳鳴疾患群で 3.6 pg/ml と幾分高い値であったが、その他の疾患群では正常値

の上限を越えなかった。これら 8 つの疾患群の間で血漿 ADH 値の平均値を t 検定により比較検討すると、表 1 に示す如く、内リンパ水腫を基礎に持つと考えられる疾患群と内リンパ水腫を基礎に持たないと考えられる疾患群では、血漿 ADH 値の平均値に有意の差があり、内リンパ水腫を基礎に持つと考えられる疾患群で血漿 ADH 値は統計的にも有意に高いと判定できた。

2. メニエール病の各因子と ADH 値

1) 性差，年齢，両側性

表 2 に性差，年齢，両側罹患の有無による血漿 ADH 値の比較を示す。ADH 値は初回の測定値について検討した。メニエール病85例の男女構成は、男31例、女54例で、血漿 ADH 値の平均値および標準偏差は、それぞれ 6.0 ± 5.2

表 1 各疾患群間での血漿 ADH 値の t 検定による有意水準

	メニエール病確実例	メニエール病疑い例	蝸牛型メニエール病	前庭型メニエール病	内リンパ水腫関連疾患	突発性難聴	眩暈疾患	難聴・耳鳴疾患
平均値(pg/ml)	5.3	4.5	5.9	2.2	4.9	3.4	2.7	3.6
標準偏差	3.9	1.5	2.8	1.4	2.7	1.9	1.8	2.3
メニエール病確実例	—	N. S.	N. S.	0.001	N. S.	0.005	0.001	0.01
メニエール病疑い例	—	—	N. S.	0.05	N. S.	N. S.	0.05	N. S.
蝸牛型メニエール病	—	—	—	0.05	N. S.	0.05	0.001	0.05
前庭型メニエール病	—	—	—	—	0.05	N. S.	N. S.	N. S.
内リンパ水腫関連疾患	—	—	—	—	—	0.05	0.01	N. S.
突発性難聴	—	—	—	—	—	—	N. S.	N. S.
眩暈疾患	—	—	—	—	—	—	—	N. S.

N. S. は有意差無しの略。

表 2 性差，年齢，両側性と血漿 ADH 値

	性 差		年 齢			両 側 性	
	男	女	40歳未満	40歳以上 60歳未満	60歳以上	一 側	両 側
平均値 ±標準偏差 (pg/ml)	6.0 ± 5.2 (n=31)	4.9 ± 2.8 (n=54)	6.1 ± 3.5 (n=16)	6.0 ± 4.8 (n=35)	4.2 ± 2.7 (n=34)	5.7 ± 4.9 (n=38)	5.0 ± 2.9 (n=47)

pg/ml, 4.9 ± 2.8 pg/ml で, 男女間で有意の差は認められなかった (t 検定). 年齢構成は40歳以上60歳未満が35例, 60歳以上が34例と比較的高年齢層が多く, 40歳未満は16例であった. これらの年齢層で, 血漿 ADH 値を比較すると, 60歳以上の症例の血漿 ADH 値の平均値は 4.2 pg/ml で, 60歳未満の年齢層の 6 pg/ml 前後の値と比較すると幾分低い傾向を示した. 統計的には40歳未満の年齢層と60歳以上の年齢層の間で危険率 5 % で有意の差が認められた (t 検定). メニエール病の両側性に関しては, 今回対象とした症例の47例 (55.3 %) が両側罹患例であり, 一侧罹患の38例と比較すると, 両側罹患例が多い傾向を示した. これら一侧罹患例と両側罹患例の血漿 ADH 値の平均値および標準偏差はそれぞれ 5.7 ± 4.9 pg/ml, 5.0 ± 2.9 pg/ml で, 平均値には大きな差はなく, 両側罹患の有無と血漿 ADH 値の間には有意の関係は認められなかった (t 検定).

2) 疾患持続と難聴度

表 3 に疾患持続と血漿 ADH 値との関係を示す. 疾患持続は 2 年未満, 2 年以上 5 年未満お

よび 5 年以上に 3 区分した. 疾患持続が 2 年未満の症例の中には, 初回発作より数日後に血液採取することができた初期のメニエール病症例も数例含まれている. 一方, 疾患持続が 5 年以上の症例の中には発症以来 20 年以上を経過した長期経過のメニエール病も多く含まれている. 血漿 ADH 値は, 疾患持続が短い群ほど平均値が幾分高い傾向を示すが, 統計的には有意の差はないと判定された (t 検定). 難聴度と血漿 ADH 値の関係を表 4 に示す. 難聴度は, 3 分法による平均聴力が 30 dB 未満の群, 30 dB 以上 60 dB 未満の群, 60 dB 以上の群の 3 群に分類した. なお, 両側メニエール病では, 高度難聴側の平均聴力によって分類した. 血漿 ADH 値は, 30 dB 未満の軽度難聴群で平均値が幾分低い傾向が認められるが, 統計的には有意の差はないと判定された (t 検定).

3) 眩暈の间歇期と発作期

血液採取時を含めて, それ以前 1 週間以内に, 何らかの眩暈があった場合を発作期とし, そうでない場合を间歇期として, 血漿 ADH 値を比較した (図 2). 血漿 ADH 値は原則的には初回

表 3 疾患持続と血漿 ADH 値

	疾 患 持 続		
	2 年未満	2 年以上 5 年未満	5 年以上
平均値 ± 標準偏差 (pg/ml)	5.8 ± 5.3 (n=21)	5.5 ± 3.3 (n=24)	5.0 ± 3.4 (n=40)

表 4 難聴度と血漿 ADH 値

	難聴度 (3 分法)		
	30 dB 未満	30 dB 以上 60 dB 未満	60 dB 以上
平均値 ± 標準偏差 (pg/ml)	4.9 ± 3.3 (n=33)	5.8 ± 4.7 (n=36)	5.1 ± 2.9 (n=16)

図 2 眩暈発作と血漿 ADH 値

検査の値を採用したが、数回血液採取した症例の中には、同一症例でも病期が異なる時期に採取できた場合もあり、その場合は異なる病期の値も採用した。よって、対象症例は85例であるが、重複する症例も13例あり、図2の血漿 ADH 値の数は98ポイントとなった。血漿 ADH 値は間歇期でも正常値の 3.5 pg/ml を越す症例が29例あり、その平均値と標準偏差は $4.2 \pm 2.7 \text{ pg/ml}$ と正常範囲の上限を越えていた。しかし、発作期には血漿 ADH の上昇は極めて顕著で、29例中27例が血漿 ADH の正常値上限を越え、その平均値と標準偏差は $8.7 \pm 5.3 \text{ pg/ml}$ と高値を示し、間歇期と比較すると血漿 ADH 値は統計的にも有意に高いと判定された(t検定, $p < 0.001$)。

考 案

Harrison と Naftalin は⁹⁾、1968年にメニエール病の病態生理に内耳のホルモン制御機構が何らかの関与をしている可能性があることを既に指摘した。彼らは、塩化ナトリウム負荷治療の経験で、メニエール病の眩暈発作が Na 利尿期にしばしば生じることを知り、メニエール病の眩暈発作には水分と塩分代謝に関係する抗利尿ホルモン (ADH) とアルドステロンが深く関与していると推測した。しかし、血漿 ADH 値は

当時の計測技術では十分正確に計測することは難しく、この卓越した見解もその後発展せずに終わった。

血漿 ADH 値の計測は、ラジオイミュノアッセイ法を用いた高感度の計測法⁸⁾が開発されて以来、正確な値を容易に得ることが可能となった。石井らはメニエール病で血漿 ADH 値を計測し、ADH 値がメニエール病で有意に高いことを報告している⁷⁾。我々もこの事実を再確認したと同時に、この血漿 ADH 値の上昇はメニエール病に限らず内リンパ水腫を基礎に持つ疾患群の共通の特徴であることを確認した。メニエール病の血漿 ADH 値の上昇は性差には関係なく、高齢者で幾分 ADH 値が低くなる傾向はあるが、さほど顕著な差でもなく、また、疾患持続が長期にわたった症例に ADH 値の上昇が著明であるということもなかった。一般に、両側メニエール病では種々の症状が重症であるとされている¹⁰⁾。しかし、一側メニエール病と比較して、両側メニエール病で血漿 ADH 値が特に高いという事実もなかった。

血漿 ADH 値と明らかな相関関係を示した症状は眩暈発作であった。すなわち、眩暈発作が血液採取の1週間以内にあった症例では、血漿 ADH 値の上昇は著明で、1週間以内になかつ

T.F. (80歳、女性)

図3 自然の聴力変動と血漿 ADH 値

低音域の聴力変動に一致して血漿 ADH 値は 1.5 pg/ml , 9.1 pg/ml , 0.9 pg/ml と変動する。

た症例では血漿 ADH 値の上昇は有意に軽度であった。特に、同一症例で発作期と間歇期の血漿 ADH 値を比較できた13例ではその関係は歴然としていた。一方、難聴についても、同一症例で経過観察すると、血漿 ADH 値は難聴の程度とかなりの相関を持つ。図3はその代表例として、右耳難聴が眩暈を伴わず自然に聴力変動した例を示すが、低音域の聴力変動に応じて血漿 ADH 値も明確に変動した。一般に、難聴はメニエール病の発作に一致して消長することが多い¹¹⁾ので、難聴度と血漿 ADH 値の間には有意の関係が存在するものと予測される。しかし、全体として把握すると、難聴の程度と血漿 ADH の間には必ずしも個々の症例でみられたような有意の関係は認められなかった。

メニエール病にみる血漿 ADH 値の上昇が、メニエール病の原因であるのか、単に結果に過ぎないのかはにわかに判断し難い。しかし、内耳に容量受容体が存在し、内リンパ腔の容積が ADH を介して自動コントロールされている可能性が議論されるようになった¹²⁾現在、血漿 ADH の上昇はメニエール病の原因と考えるのが妥当と思われる。すなわち、メニエール病の眩暈発作や聴力変動は、ADH の上昇によって内リンパ水腫が助長されたためと考えられる。そして、変動を繰り返して徐々に進行する難聴は、血漿 ADH 値の上昇によってもたらされる二次的な内耳の不可逆変化を反映しているものと考えれば今回の成績は理解し易い。

では、メニエール病の眩暈発作期や聴力悪化時にみられる血漿 ADH 値の上昇は、メニエール病の何を反映しているのであろうか？ 以前より血漿 ADH を上昇させる要因としては、血清浸透圧以外にストレスが重要な因子の一つであるとされてきた¹³⁾。実際、メニエール病の眩暈発作や難聴発作は心身のストレスを引金として生じることが経験的に知られている¹⁴⁾。よって、眩暈発作期や聴力悪化時の ADH の上昇はストレス状態を反映している可能性が強く疑われる。しかし、より正確に血漿 ADH 値を計測

できるようになった現在、ADH とストレスの間には必ずしも以前考えられていたような密接な関係があるとは言えなくなった¹⁵⁾¹⁶⁾。一方、メニエール病患者では、ADH により内耳ホルモン制御システム、すなわち、内耳容量と ADH のフィードバックシステムに破綻があるとの報告がある¹⁷⁾。このフィードバックシステムの破綻によって、何らかの ADH 上昇要因があれば、ADH に負のフィードバックが利かないため容易に ADH が上昇するのかも知れない。いずれにしても、血漿 ADH の上昇がメニエール病の病態生理に深く関与していることは確かで、今後、詳細な検討が期待される。

結 語

メニエール病85例を含む眩暈、難聴、耳鳴を主訴とする患者200例の血漿 ADH 値を計測して、以下の成績を得た。

- 1) 血漿 ADH はメニエール病、蝸牛型メニエール病および遅発性内リンパ水腫など内リンパ水腫を基礎に持つ疾患で有意に高値を示した。
- 2) メニエール病での血漿 ADH 値の上昇は、性差、年齢、両側性、疾患持続、難聴度には顕著な関係はなく、眩暈発作と深い関連性を示した。
- 3) ADH 依存性の内耳ホルモンコントロールの破綻がメニエール病の発作に深く関与する可能性が示唆された。

本研究は厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班の援助によって行なわれた。

本論文の要旨は第54回耳鼻咽喉科臨床学会学術講演会で口演した。

参考文献

- 1) Quick CA, Fish A and Brown C : The relationship between cochlear and kidney. *Laryngoscope* **73** : 1469~1489, 1973.
- 2) Brown RD and Feldman AM : Pharmacology of hearing and ototoxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* **18** : 233~252, 1978.
- 3) Zenner H-P and Zenner B : Vasopressin and isoproterenol activate adenylate cyclase in the

- guinea pig inner ear. Arch Otorhinolaryngol 222 : 275~283, 1979.
- 4) Schacht J : Hormonal regulation of adenylate cyclase in the stria vascularis of the mouse. Hearing Res 20 : 9~13, 1985.
- 5) Ferrary E, Bernard C, Friedlander G, et al : Antidiuretic hormone stimulation of adenylate cyclase in semicircular canal epithelium. Eur Arch Otorhinolaryngol 248 : 275~278, 1991.
- 6) Mori N, Ohta K and Matsunaga T : The effect of vasopressin upon the cochlear potentials in the guinea pig. Acta Otolaryngol (Stockh) 101 : 217~223, 1986.
- 7) 石井正則, 白沢昭弘, 八代俊伸, 他 : メニエール病とADHについて. Equilibrium Res 50 : 62, 1991.
- 8) 桜井兵一郎, 栗本文彦, 大野英人, 他 : 逆相 C₁₈ シリカカラムを用いた高感度 Radioimmunoassay による血漿 8-arginine vasopressin の測定法. 日内分泌誌 61 : 724~736, 1985.
- 9) Harrison MS and Naftalin L : Water and Salt Balance. Clinical Investigation and analysis of Laboratory Data. Meniere's Disease. Mechanism and Management (ed by Harrison MS and Naftalin L). pp 85~101, Charles C Thomas Publisher, Springfield, 1968.
- 10) Kitahara M, Matsubara H, Takeda T, et al : Bilateral Meniere's disease. Adv Otorhinolaryngol 25 : 117~121, 1979.
- 11) 竹田泰三 : メニエール病の聴力変動. 耳鼻臨床 70 増 5 : 1702~1709, 1977.
- 12) Bartoli E, Satta A, Melis F, et al : Volume receptors in guinea pig labyrinth; relevance with respect to ADH and Na control. Am J Physiol 257 : 341~346, 1989.
- 13) Rydin H and Verney FB : The inhibition of water diuresis by emotional stress and muscular exercise. Quart J Exp Physiol 27 : 343~374, 1938.
- 14) 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班によるメニエール病の疾患調査と症状調査(個人調査票・症状調査票による集計と対照例との比較). 耳鼻臨床 70 増 5 : 1669~1686, 1977.
- 15) Robertson GL : The regulation of vasopressin function in health and disease. Recent Prog Horm Res 33 : 333~385, 1977.
- 16) Husain MK, Manger WM, Rock TW, et al : Vasopressin release due to manual restraint in the rat; role of body compression and comparison with other stressful stimuli. Endocrinol 104 : 641~644, 1979.
- 17) Satta A, Soro G and Ginanni A : Antidiuretic hormone secretion related to pressure into the inner ear. Contrib Nephrol 83 : 260~263, 1990.
- (原稿受付: 平成 4 年 8 月 5 日
原稿採択: 平成 4 年 8 月 20 日
別刷請求先: 竹田泰三
〒783 南国市岡豊町小蓮
高知医科大学耳鼻咽喉科学教室)