シンポジウム「めまいの発症機序を考える」

不安障害／抑うつとの関与

堀井 新

Involvement of anxiety and depressive disorder

Arata Horii

Department of Otolaryngology, Osaka University School of Medicine, Osaka

Based on our recent papers (Horii A et al. Otol Neurotol 2004, Horii A et al., J Vestibular Res 2007), we discussed the psychiatric involvement in patients with vertigo and dizziness. Seventy percent of patients with chronic dizziness showed a high score in the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), suggesting that many dizzy patients have comorbid psychiatric disorders. Fluvoxamine, one of the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), administered at a dose of 200 mg per day was effective for subjective handicaps due to dizziness in patients with or without neuro-otologic illnesses, owing to its actions on both the comorbid anxiety and depressive disorder. More aggressive psychiatric treatment, such as administration of higher doses, may be the next step of treatment for non-responders without neuro-otologic diseases, because these patients have been shown to suffer from more severe psychiatric illnesses. In contrast, other types of drugs that are known to help recovery of the vestibular function are recommended for neuro-otologic diseases in patients without clinically significant anxiety or depression and non-responders to fluvoxamine. The main causes of dizziness in patients without physical neuro-otologic findings were psychiatric disorders. Bidirectional relationships between vertigo/dizziness and psychiatric disorders could be explained by the anatomical connections between the brain-stem and limbic system, including the amygdala.

はじめに

めまいを訴える患者では抑うつ神経症や不安神経症を合併することが多い。このような病態は純粋なうつ (depression) や不安障害 (anxiety disorder) と考えるより、ストレス下における一種の適応障害として不安症状やうつ症状が出現しているものと思われ、両方同時に出現する事も多い。少なくともめまいを主訴に耳鼻科を初診する患者に、純粋なうつ病や不安障害の一症状として

めまいをきたしている症例は意外と少ない。本稿では純粋なうつや不安障害による狭義の心因性めまいだけでなく、心因が器質的前庭障害へ悪影響を与えめまいを増悪させているようなケースも含め心因性めまいとして扱い、主として我々のデータ¹⁾²⁾から解説する。

精神科医から見ためまいと治療へのヒント

ペンシルバニア大学 (現メイヨークリニック) の精神科医 Staab はうつや不安障害など何らかの精神疾患を持ち、慢性的なふらつきを訴える患者の詳細な病歴 (ふらつきの発症と精神疾患の発症

とどちらが先であったかなど)を取り,さらに耳鼻咽喉科医の Ruckenstein と共同で詳細な前庭機能異常の有無を検討し,精神疾患と前庭機能異常の関連を以下のような分類した³⁾。

1. Psychogenic pattern: 狭義の心因性めまい, 精神疾患の1症状としてふらつきが生じている。
2. Otogenic pattern: 前庭機能異常が先行し, その後精神疾患を発症している。
3. Interactive pattern: 元来あった精神疾患の増悪が前庭機能異常を誘発している。

これら3パターンはほぼ1/3づつの頻度で存在したと報告している。この研究は精神科医からの報告であるため,全員が何らかの精神疾患を持っている患者ばかりが対象であるが,別の見方をすると精神疾患をもつ患者でもふらつきを訴える患者では,約2/3(2, 3の otogenic pattern と interactive pattern)で前庭機能異常が見つかったわけである。我々めまい患者を診る耳鼻咽喉科医の立場から考えると,上記の3つのパターンにプラスして,4.めまいを訴えるが精神疾患は合併しない群,が当然加わることになる。我々耳鼻咽喉科医はめまい患者を診るときに,この最後の4.めまいを訴えるが精神疾患は合併しない群のみを,あるいは,主として治療対象として考えてはいないだろうか?そしてこのことが以下に述べるように,「所見のないめまい」や「一般の薬物治療に抵抗性のめまい」の治療に難渋する原因となっているのではないだろうか?

また,当初2. otogenic patternで発症したものの,器質疾患が回復しても精神疾患が残る今後は1. psychogenic patternあるいは3. interactive patternとしてふらつきを訴える例もあると思われる。すなわち,

となり,いわゆるめまいと精神疾患の間の悪循環(vicious circle)におちいることになる。

**耳鼻咽喉科医から見ためまい患者の精神症状
めまい患者におけるうつスコア (Self-rating**

Depression Scale, SDS) と Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): 予想通り高率である

前述の Staab らの報告とは逆に,耳鼻咽喉科を受診するめまい患者の精神疾患の罹患率はどれほどであるだろうか?厳密には精神疾患の診断には精神科医による診察が必須であるが,各種問診票によるスコアからの類推でもかなり正確に診断できるし,我々臨床医にとってもいちいち精神科を受診させる必要もなく便利である。例えば,SDSでは48点以上で正常健人の平均+標準偏差を超えるとされており,HADSでは12点を超えると精神疾患罹病を診断する上で感度92%,特異度90%であることが報告されている⁴⁾。以下に述べる我々の研究でもこれらのカットオフ値を用いた。荻野らによる SDS アンケートを用いた検討によると,めまい患者414名中,42.5%でうつ状態の合併が判明した⁵⁾。Horii らによると大阪大学耳鼻咽喉科めまい外来を受診した患者47名を連続して解析した結果,SDSで高値(47>)を示した例は18例(38%)で正常人と比べ有意に多く,めまい患者の抑うつ傾向が高い事が分かった¹⁾。Horii らによると,めまい患者のうち,何らかの前庭機能異常が見つかる例は50%であり,同じめまい患者において HADS が前述のカットオフ値を超えた者は72%とめまいを訴える患者にはうつや不安傾向が高いことが判明した²⁾。

めまい診療で直面する問題点:「所見のないめまい」と「治療抵抗性のめまい」に精神疾患の関与は無い?

所見のないめまい

所見のないめまいは,1.軽微な前庭機能異常が存在するが見落とされている例,あるいは2.前庭機能は正常であるが,患者がめまいを訴える例,に理論上分けられる。2には狭義の心因性めまい,Staab の分類では Psychogenic pattern が当てはまると考えられる。我々の検討では各種眼振検査,体平衡機能検査,画像検査などで所見のなかっためまい患者の73%で HADS が異常高値であり,全体としては SSRI 投与によりめまいの自覚症状の改善と HADS の低下が見られた²⁾。一方,SSRI 投与にも関わらずめまいの自覚症状の改善のなかった群では改善群に比べ治療前の HADS が高い傾向にあり,かつ SSRI 投与によ

表 1

抗不安薬：	速効性がある。ジアゼパム（セルシン）、エチゾラム（デパス）、ロフラゼパ酸エチル（メイラックス）など。
抗うつ薬：	効果発現に時間がかかるが、スルピリド（ドグマチール）は比較的速効性がある。3，4 環系と呼ばれる抗うつ薬は精神科専門医の最後の薬物になっており、我々は手を出さない方が無難である。
SSRI：	抗不安／抗うつ作用ともにある。速効性はないが遅くとも 4 週間で効果発現がある。女性では投与初期に吐き気が出やすい。我々はパロキセチン（パキシル）なら 10 mg，フルボキサミン（ルボックス／デプロメール）なら 50 mg で開始し，1 週間でそれぞれ 20 mg，100 mg に増量し維持する。最初の 1 週間は吐き気が出やすい事を説明しメトクロプラミド（プリンペラン）を併用する。抗不安作用を強く出したいときや，早く効かせたいときはエチゾラム（デパス）やジアゼパム（セルシン）を併用する。

でも HADS が低下しなかった。このことは，所見のないめまいのうち SSRI で治療効果の上だった群は狭義の心因性めまい 1. psychogenic pattern であり，無効であった群はより高度な精神疾患を持った例であり，いずれにせよ狭義の心因性めまいであると考えられる²⁾。

もちろん前庭機能異常の検索の精度は常に向上させて行く必要があるが，現在の大学病院レベルで行われている平衡機能検査で異常が見つからない「所見のないめまい」は心因性めまいとして扱い，精神疾患に対する治療を行うことで患者のめまいに関する自覚症状を改善させることが判明した²⁾。

治療抵抗性のめまい

通常の治療では改善の見られないめまい疾患に関して，例えば難治性のメニエール病であればゲンタマイシン鼓室内投与⁶⁾，内リンパ嚢開放術⁷⁾，前庭神経切断術⁸⁾などが行われ，BPPV であれば浮遊耳石置換法が行われるようになってきている。もちろんこのような耳疾患そのものに対する新しい治療法の開発は最重要事項であるが，めまい疾患の難治化，遷延化には精神疾患が関与していることも予想される。

我々の検討ではメニエール病，前庭神経炎，遅

発性内リンパ水腫など明らかな末梢性めまい疾患を持ち，慢性的なふらつきを訴える患者（罹病期間平均19ヶ月）を SSRI で 8 週間加療したところ，全体としてめまいに関する自覚症状の有意な改善を認めた²⁾。このように器質疾患を持ちめまいを訴える群でも 70% の症例では治療前の HADS が高値であり，2. otogenic pattern あるいは 3. interactive pattern の患者が多いことが判明した²⁾。さらに，患者を SSRI 投与によりめまいの自覚症状が改善した群としなかった群に分けて検討すると，改善した群では HADS も低下し，めまいが改善しなかった群では HADS は不変であった。めまいが改善しなかった群の治療前の HADS は「所見のないめまい」における SSRI 無効例と異なり，低い傾向にあった²⁾。このことは，器質的な疾患を持つめまい患者でも精神疾患がめまいに悪影響を及ぼしており，SSRI による精神疾患の治療によりめまいの自覚症状が改善できることを証明するものである²⁾。

心因性めまい（広義）の治療

以上の結果から，純粋なうつや不安障害などの精神疾患によるめまいだけでなく，何らかの器質疾患が判明している場合でも精神疾患の合併が疑われる場合にはそれらに対する治療がめまいの自覚症状の改善に有効であることが判明した。

SDS や HADS で患者が抑うつや不安神経症を合併していると思われた場合はまず以下のような説明を行った上で薬物投与を行う。

1. これらの精神疾患がめまいに悪影響を及ぼす事
2. 重大な病気が隠れているわけではないので安心する事
3. 過敏になった脳を安定させるのに抗不安薬が良い事
4. 抗うつ薬や抗不安薬はうつや不安傾向の強いめまい患者にすでに多く投与され効果が証明されている事
5. 習慣性はコントロールできる事
6. 一生服用する必要があるわけではない事

メニエール病等の器質疾患を持つ場合にはその治療もちろん並行して行う。もし表 1 のような薬物療法を行っても有効でない場合，他の不定愁訴に主訴がシフトしていった場合，自殺企図があった場合等は精神科に紹介する。

めまい（末梢—中枢前庭系）と精神疾患（大脳辺縁系）の解剖学的関連：

扁桃体と parabrachial nuclei (PBN) の関与

上記の事より、めまいを訴える患者にうつや不安障害を合併する患者が多く存在し、それらの精神疾患の治療がめまいの治療にも有用である事が証明された。また、めまい疾患が精神疾患を続発する事も証明されている。では、これらのめまい疾患と精神疾患の相互関連性の基礎となる解剖学的バックグラウンドは何であろうか？

めまいは主に 1. 内耳末梢—前庭神経核—前庭動眼／前庭脊髄系の異常， 2. 小脳による前庭動眼／前庭脊髄系の制御の異常， 3. 視覚／固有知覚系の入力異常により発症すると考えられる。頻度的には動眼系と脊髄運動系，小脳，視覚／固有知覚系の異常よりも，内耳末梢の障害による前庭神経核レベルでの入出力異常に起因するものが多いと思われるので，めまい疾患の責任部位の代表として前庭神経核を取り上げる事とする。一方，精神疾患，中でも不安障害は扁桃体の異常で発症すると考えられている。扁桃体は大脳辺縁系に位置し，快／不快の判断や情動に関与し，SSRI の不安障害に対する作用機序として扁桃体のセロトニン神経系の活性化が考えられている。

めまいの中心である前庭神経核と不安障害の中心である扁桃体を結びつける直接の経路は見つかっていないが，parabrachial nuclei (PBN) が中継核として考えられている⁹⁾。トレーサーを用いた神経解剖学的研究で尾側 PBN から前庭神経核への投射が確認され，逆に前庭神経核から PBN への投射のある事も確認されている。前庭神経核からの線維投射を受ける領域の PBN ニューロンが回転刺激や垂直方向の運動刺激で発火する事も報告されている。また，我々の報告でも，動揺病刺激で扁桃体中心核に FOS 陽性ニューロンが出現する事が判明している¹⁰⁾。これらの解剖学的，生理学的研究から前庭神経核と PBN の両方向性の連絡が示唆される。PBN と不安障害の責任部位と考えられる扁桃体中心核は相互に強い投射がある事が報告されており，PBN を介して前庭情報が扁桃体に入力し，逆に扁桃体で生じた不安や情動に関する情報が前庭神経核の活動に影響を与えるものと思われる。

中枢ノルアドレナリン神経系の細胞体の存在す

る青斑核から前庭神経核への投射が確認されており，この経路は前庭反射が覚醒度により影響を受ける機序に関与していると考えられている。また，背側縫線核から前庭神経核へのセロトニン系あるいは非セロトニン系の投射が前庭—PBN の活動性を制御している可能性も報告されている⁹⁾。このような経路も高次中枢と脳幹前庭核レベルとの連絡に関与している可能性が考えられる。

最後に

めまいを訴える患者では高率に精神疾患を合併しており，そのことがめまいの遷延化や難治化につながっていると考えられる。器質疾患の有無にかかわらず，精神疾患の合併が疑われるときは積極的にそれらに対する治療を行う必要がある。これらの背景は解剖学的には PBN を介した前庭神経核と扁桃体の相互連絡によって説明することができる。

文 献

- 1) Horii A, Mitani K, Kitahara T, et al: Paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), reduces depressive symptoms and subjective handicaps in patients with dizziness. *Otol Neurotol* 25: 536–543, 2004
- 2) Horii A, Uno A, Kitahara T, et al: Effects of fluvoxamine on anxiety, depression, and subjective handicaps of dizzy patients with or without neuro-otologic diseases. *J Vestibular Res* 17: 1–8, 2007
- 3) Staab and Ruckenstein: Which comes first? Psychogenic dizziness versus otogenic anxiety. *Laryngoscope* 113: 1714–1718, 2003
- 4) Hosaka T, Awazu H, Aoki T, et al: Screening for adjustment disorders and major depression in otolaryngology patients using the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Int J Psych Clin Pract* 3: 43–48, 1999
- 5) 荻野 仁：心因性のめまい．武田憲昭編．耳鼻咽喉科診療プラクティス 6．EBM に基づくめまいの診断と治療．60–63頁，文光堂，東京，2001
- 6) Horii A, Saika T, Uno A, et al: Factors relating to the vertigo control and hearing changes following intratympanic gentamicin

- for intractable Meniere's disease. Otol Neurotol 27: 896-900, 2006
- 7) Kitahara T, Takeda N, Mishiroy Y, et al: Effects of exposing the opened endolymphatic sac to large doses of steroids to treat intractable Meniere's disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 110: 109-112, 2001
- 8) 久保 武, 白石孝之, 西村将人, 他: めまい・耳鳴に対する第Ⅷ神経切断術. Equilibrium Res 50: 209-214, 1991
- 9) Balaban CD.: Neural substrates linking balance control and anxiety. Physiol Behav 77: 469-475, 2002
- 10) Nakagawa A, Uno A, Horii A, et al: Fos induction in the amygdala by vestibular information during hypergravity stimulation. Brain Res 986: 114-123, 2003
-
- 原稿到着: 平成20年3月10日
 別刷請求先: 堀井 新
 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
 大阪大学大学院耳鼻咽喉科