遅発性内リンパ水腫の血漿 ADH 値の検討

竹田 泰三・柿木 章伸・齋藤 春雄・澤田 正一

Plasma Antidiuretic Hormone in Patients with Delayed Endolymphatic Hydrops

Taizo Takeda, Akinobu Kakigi, Haruo Saito, Shoichi Sawada

Department of Otorhinolaryngology, Kochi Medical School

Plasma antidiuretic hormone (ADH) levels were studied in 105 patients with unilateral profound deafness, including 31 with delayed endolymphatic hydrops, 53 with sudden deafness, 6 with temporal bone fracture and/or perilymphatic fistula, and 15 with juvenile unilateral profound deafness. As previously reported, high plasma ADH levels were noted in patients with delayed endolymphatic hydrops. ADH levels were also elevated in juvenile unilateral profound deafness. No marked rise in plasma ADH level was observed in the other disease groups. In the present study, high plasma ADH levels were frequently observed in those with a long duration of disease. Delayed endolymphatic hydrops is known to develop years to decades after the onset of profound deafness. Although the pathogenesis of this process remains unclear, an increase in the plasma ADH level might be one of the underlying mechanisms of delayed endolymphatic hydrops.

Key words: delayed endolymphatic hydrops, antidiuretic hydrops, sudden deafness, juvenile unilateral profound deafness.

緒 言

メニエール病で血漿 ADH が高値を示すことは既に報告してきた¹⁾。この血漿 ADH 値の上昇は、メニエール病のみに限られたものではなく、内リンパ水腫を基礎に持つと考えられる疾患群の共通した特徴で、遅発性内リンパ水腫においても血漿 ADH 値は高値を示す。遅発性内リンパ水腫は、一側また両側の高度感音性難聴の既往がある症例に、難聴の発症より数年から数十年経過して、メニエール病と類似しためまい発作、もしくは聴力変動が続発することで知られている^{2)~5)}。しかし、

遅発性内リンパ水腫にみる高血漿 ADH がいつ、どのような形で成立するのか現時点では不明である。そこで、本稿では、遅発性内リンパ水腫を含む高度難聴症例の血漿 ADH を調べ、血漿 ADH 値が高くなる要因について検討した。この検討により、遅発性内リンパ水腫の発症過程が分かるだけでなく、内リンパ水腫の成立機序についてもなんらかの示唆を与えてくれるものと考えた。

対象と方法

対象は一側高度感音性難聴、又は、突発性難聴例などでその既往が有し、現在もある程度以上の陳旧性感音性難聴を残している105症例で、その疾患内訳は、遅発性内リンパ水腫が31例、突発性

表1 病期, 年齢, 疾患持続と血漿 ADH 値

	遅発性内リンパ水腫	突発性難聴	外リンパ瘻	若年性片側聾 側頭骨外傷
血漿ADH値	5.9±4.6	3.6±2.8	2.5±1.0	4.4±2.0
病期(活動期/間歇期) 9/22	12/41	2/4	0/15	
平均年齢	45.6才	48.5才	51.5才	10.7才
平均疾患持続	10.5年 (4ヶ月-70年)	4.0年 (2日-35年)	2.2年 (1週-6年)	4.9年 (6ヶ月-13年)
症例数	31	53	6	15

表2 各疾患群の血漿 ADH 値の度数分布

ADH (pg/ml)	遅発性内リンパ水腫	突発性難聴	外リンパ瘻	若年性片側聾 ・側頭骨外傷
～3.5	10	37	5	5
3.6～10.0	18	13	1	10
10.1～15.0	1	3	0	0
15.1～20.0	1	0	0	0
20.1～	1	0	0	0

難聴(陳旧例も含む)が53例, 外リンパ瘻・側頭骨外傷が6例, 若年性片側聾が15例であった。これらの疾患の診断は, 日本平衡神経科学会, めまいの診断基準化委員会が定めためまいの診断基準⁶⁾にしたがって行った。血漿 ADH 測定のための採血は, 原則として午前10時より12時までとし, 採血は座位にて行った。採血された血液は直ちに冷却遠心分離器で血球成分と血漿成分に分離し, 血漿成分を -40°C で凍結・保存した。血漿 ADH の測定は, 逆相 C_{18} シリカカラムによるラジオイミュノアッセイ法によるが, 実際の測定は SRL 社に依頼した。血漿 ADH 値の成人正常値は, 105名の正常人の検査値より 3.5 pg/ml とした。なお, 採血資料の一部を用いて血漿浸透圧と血清 Na の計測も行なった。

結 果

表1は, 遅発性内リンパ水腫, 突発性難聴, 外リンパ瘻・側頭骨外傷, 若年性片側聾からなる105症例の血漿 ADH の初回検査値を, 病期, 年齢, 疾患持続について検討したものを示す。血漿 ADH 値の平均値は, 遅発性内リンパ水腫が 5.9 pg/ml , 突発性難聴が 3.6 pg/ml , 外リンパ瘻・側頭骨骨折が 2.5 pg/ml , 若年性片側聾が 4.4 pg/ml で, 遅発性内リンパ水腫, 若年性片側聾, 突発性難聴, 外リンパ瘻・側頭骨骨折の順で高値を示した。この血漿 ADH の度数分布を表2に示すが, 成人の血漿 ADH の正常値 3.5 pg/ml を越す値を示した症例は, 遅発性内リンパ水腫では31例中21例(67.7%), 若年性片側聾15例中10例(66.7%), 突発性難聴53例中16例(30.0%), 外リン

図1 疾患持続と血漿 ADH 値
疾患持続は対数表示されている。高血漿 ADH 値は疾患持続年数の長い症例で出現率が高い。

パ癢・側頭骨骨折6例中1例(1.7%)に見られ、遅発性内リンパ水腫と若年性片側聾でADH高値例が多かった(χ^2 検定, 危険率5%)。病期を採血一週間前後に眩暈があった場合は活動期, そうでなかった場合は間歇期と定義し, 初回採血時の病期について検討すると, 初回採血時の病期が活動期であった症例は, 遅発性内リンパ水腫で31例中9例(29.0%)に見られた。しかし, 突発性難聴でも53例中12例(22.6%)が, 外リンパ瘻・側頭骨骨折では6例中2例(33.3%)が活動期に採血されており, 初回検査時に活動期が占める比率はこれら3疾患の間で大きな違いは認められなかった。一方, 若年性片側聾では, 3例になんらかの眩暈の既往歴があったが, 初回採血時では全例間歇期にあった。

年齢に関しては, 若年性片側聾が突出して若いですが, 血漿ADHの平均値は遅発性内リンパ水腫に次いで高値を示し, 血漿ADH値と年齢の間には明確な関係はみられなかった。

血漿ADH値と最も関連のあるものは疾患持続年数であった。すなわち, 疾患持続年数は, 平均血漿ADHが高値を示す遅発性内リンパ水腫で平均10.5年, 若年性片側聾で平均4.9年となり, 血漿ADH値があまり高くない突発性難聴では4.0年, 外リンパ瘻・側頭骨骨折では2.2年で, 疾患持続が長い程血漿ADHが高い傾向にあった。なお, 若年性片側聾では, 疾患の発症時期が不明瞭

であるため, 疾患の起点を本人が難聴を初めて自覚した時点か, もしくは, 学校検診で難聴を指摘された時点としている。よって, 若年性片側聾では, 実際の疾患持続は更に長いものと思われる。

血漿ADH値と疾患持続にはなんらかの関連性はあると考えられるので, 105症例の全例について, 繰り返し計測した場合を含めた239検体の血漿ADH値をその計測時点での疾患持続との関係で検討した。図1は, 対数表示した疾患持続と血漿ADH値の散布図を示す。血漿ADH値と対数変換された疾患持続の関係を見ると, 一次の相関があるようにも見えるが, 血漿ADHは疾患持続が長くても上昇しない症例もあるため, 相関係数は $r=0.23$ となり, 統計的には両者間に一次の相

表3 疾患持続と血漿ADH値

ADH	疾患持続	
	5年未満	5年以上
$\leq 5 \text{ pg/ml}$	106	33
$5 \text{ pg/ml} <$	33	39

(χ^2 検定, $p<0.01$)

表4 血漿浸透圧と血清 Na

	遅発性内リンパ水腫	突発性難聴	外リンパ瘻	若年性片側聾 ・側頭骨外傷
血漿浸透圧 (mOsm/kg)	294.2±5.6	292.0±5.6	290.8±4.7	288.4±4.7
血清 Na (mEq/L)	141.2±1.8	141.5±1.9	140.0±1.0	141.0±1.4

関はなかった (t 検定)。しかし、散布図に見るように、高血漿 ADH 値は疾患持続年数が長い症例に出現頻度が高い傾向が見られた。そこで、各々の平均値を中心に、血漿 ADH 値を 5 pg/ml で、疾患持続を 5 年で分割し、2×2 分割表を作成し、疾患持続の長短と血漿 ADH 値の関係を検討した。表 3 にその分割表を示す。 χ^2 検定で血漿 ADH 値と疾患持続の間には有意の関係が認められた ($p < 0.01$)。実際、血漿 ADH 値が 10 pg/ml を越す高値例は 30 資料あるが、その内 21 資料は疾患持続が 4 年を越す場合に見られ、高血漿 ADH は疾患持続の長い症例に多いと考えられた。

なお、各疾患群で血漿浸透圧と血清 Na を検討したが、各疾患群の間で有意の差は認められなかった (表 4)。

考 案

Schukunecht H⁷⁾ によれば、遅発性内リンパ水腫は Early History として、若年性片側聾、突発性難聴、側頭骨骨折、ウイルス性内耳炎、細菌性内耳炎、外リンパ瘻・鎧骨手術などによる一側又は両側高度感音性難聴を持つという。遅発性内リンパ水腫は、これらの疾患の罹患より、早い場合は数カ月、長い場合は数十年、平均して 20 年を経過して成立すると述べた。この遅発性に生じる内リンパ水腫は、難聴罹患耳のみ (同側型) ではなく健常耳にも生じる場合 (対側型)、さらに両耳生じる場合 (両側型) もあると言うが、その水腫形成の機序については、内リンパ嚢の吸収障害が基礎にあるとするのみで、明確には言及しなかった⁵⁾⁷⁾。今回の検討では、高度感音性難聴の罹病期間が長くなると、一部の症例では血漿 ADH の

上昇が見られる事が分かった。ADH は蝸牛外側壁や前庭上皮の Adenylate cyclase を活性化することが知られており、内リンパの産生に深く関与する事が予測されている^{8)~10)}。もし、そうだとすれば、罹患期間の長い高度難聴例で、遅発性内リンパ水腫が発症することは容易に理解できる。実際、ADH のリセプターが蝸牛内にも存在することが生物物理学的手法で立証されるようになった現在¹¹⁾、この作業仮説はある程度妥当性があると言える。しかし、ADH が上昇する原因に関しては、今回の検討では ADH の分泌を制御する最も重要な因子の一つである血漿浸透圧や血清 Na には少なくとも異常がなく、まだ手がかりを得ていない。

一つの可能性のある説明としては、内耳の容積受容体を介した内耳—ADH 制御系の破綻が考えられる。Bartoli¹²⁾ によれば、内耳には容積受容体があり、内耳の圧変化は ADH の分泌に影響を及ぼすという。もし、このような容積受容体が存在するとすれば、内耳の高度障害はこの内耳容積受容体—ADH 制御系を傷害し、ADH の異常分泌をもたらす可能性がある。この異常分泌は内耳をさらに傷害し、ADH のさらなる分泌を促し、悪循環に陥る可能性も考えられる。実際、中耳を介して内耳になんらかの影響を及ぼす可能性のある鼓室形成術では、ほぼ同程度の手術侵襲と考えられる眼科手術と比較すると、ADH の分泌が増加せず、尿量が有意に増加することが知られているので¹³⁾、内耳に ADH を制御する受容体が存在することは想像に難くない。よって、内耳になんらかの障害が加わると、ADH の分泌制御機構が

影響を受け、逆に、ADH の異常分泌を起こす可能性もあながち否定できない。

いずれにしても、現在無症状である若年性片側聾で血漿 ADH がすでに高値を示す症例が存在する事実は注目に値する。ADH は、胎盤を通過しないので¹⁴⁾、胎生11週ですでに分泌され、容積、浸透圧受容体も成人と同程度に機能している¹⁵⁾。よって、性ホルモンや成長ホルモンと異なり、ADH の正常値は幼小児でも成人と大きく異ならないとされている¹⁶⁾。そこで、幼小児でも 3.5 pg/ml を ADH の正常値とすると、今回検討した若年性片側聾15例中10例 (66.7%) で、ADH が異常高値を示したことになる。これらの症例の中には、すでに眩暈の既往歴をもつ例もあるが、そのほとんどが、眩暈、耳鳴を経験していない。しかし、前述した推論が正しければ、これらの症例は、将来、遅発性内リンパ水腫に発展する準備段階にある可能性があり、厳重な追跡調査が必要と考えられる。

結 語

遅発性内リンパ水腫31例、突発性難聴53例、外リンパ瘻・側頭骨外傷 6 例、若年性片側聾15例、計105例の血漿 ADH 値について検討し、以下の成績を得た。

- 1) 血漿 ADH は遅発性内リンパ水腫と若年性片側聾で有意に高値を示した。
- 2) 血漿 ADH の高値例は疾患持続の長い症例に多い傾向があった。
- 3) 血漿 ADH 値に大きな影響を与える血漿浸透圧と血清 Na は、各疾患群で有意の差は認められなかった。

謝 辞

本臨床研究は厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班の研究費援助により行われた。

文 献

- 1) 竹田泰三, 片岡英幸, 柿木章伸, 他: 眩暈・難聴疾患での血漿抗利尿ホルモン値. 耳鼻臨床 86 : 27-33, 1993
- 2) 亀井民雄, 野呂久公, 矢部 昂, 他: 一側性全聾の統計的観察, ならびに若年性片側聾の特異性とメーイ疾患の好発性について. 耳喉 43 : 349-358, 1971
- 3) Wolfson RJ, Leiberman A: Unilateral deaf-

ness with subsequent vertigo. Laryngoscope 85 : 1762-1766, 1975

- 4) Nadol JB, Weiss AD, Parker SW: Vertigo of delayed onset after sudden deafness. Ann Otol Rhinol Laryngol 84 : 841-846, 1975
- 5) Schuknecht HF: Delayed endolymphatic hydrops. Ann Otol Rhinol Laryngol 87 : 743-748, 1978
- 6) 日本平衡神経科学会めまいの診断基準化委員会: めまいの診断基準化のための資料. 1987年めまいの診断基準化委員会答申書. Equilibrium Res 47: 245-273, 1988
- 7) Schuknecht HF, Suzuka Y, Zimmermann C: Delayed Endolymphatic Hydrops and its relationships to Meniere's disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 99: 843-853, 1990
- 8) Zenner HP, Zenner B: Vasopressin and isoproterenol activate adenylate cyclase in the guinea pig inner ear. Arch Otolaryngol 222 : 275-283, 1979
- 9) Schacht J: Hormonal regulation of adenylate cyclase in the stria vascularis of the mouse. Hearing Res 20 : 9-13, 1985
- 10) 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
- 11) Furuta H, Mori N, Hoshikawa H, et al: Detection of hormone receptors in the rat cochlea using molecular biological techniques. Abstract of Sendai symposium '94 on Inner-ear Biology. pp 21, Sendai, Japan, 1994
- 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 : F431-F436, 1989
- 13) 太田敏久, 又吉康俊, 平良裕子, 他: 鼓室形成術と尿量. 日臨癲会誌 8 : 83-88, 1988
- 14) Leake RD, Weitzman RE, Effros RM, et al: Maternal fetal Osmolar Homeostasis: Fetal posterior pituitary autonomy. Pediat Res 13 : 841-844, 1979
- 15) Levina SE: Endocrine features in development of human hypothalamus, hypophysis,

and placenta. Gen Comp Endocrinol 11, 151-159, 1969

- 16) 高橋弘昭：ADH. 小児科診療 増53：小児の臨床検査指針 '90：453-456, 1990

（原稿到着：平成6年5月10日
別刷請求先：竹田泰二
〒783 高知県南国市岡豊町小蓮
高知医科大学耳鼻咽喉科学教室）