原 著

メニエール病の聴力予後に影響する因子の検討

岸野 明洋 嶋原俊太郎 野村 泰之 大島 猛史

日本大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

The Hearing Level-Influencing Factors of Meniere's Disease

Akihiro KISHINO, Shuntaro SHIGIHARA, Yasuyuki NOMURA and Takeshi OSHIMA

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Nihon University School of Medicine

Objective: To investigate the factors that influence the hearing level in Meniere's disease patients.**Materials and methods:** A retrospective study was conducted using the medical records of 60 patients with Meniere's disease who were treated in our hospital between January 2004 and December 2015.**Results:** The study population was 35.0% male and 65.0% female. The average age of the patients was 50.5 (range 20–74) years old. The age distribution showed a peak at 40 years. The patients who were treated for more than 2000 days showed significantly increased hearing thresholds compared with those of the patients who were treated for less than 500 days. The patients with vertigo or dizziness showed significantly worsened hearing levels in comparison to those of the patients without these symptoms. Furthermore, the hearing level of the patients treated with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) or ventilation tubes worsened significantly more than that of the patients without these treatments.**Conclusion:** This study revealed that 1) long-standing disease, 2) vertigo or dizziness and 3) treatment with SSRIs or 4) ventilation tubes are important predictors of the hearing level of Meniere's disease patients.**Key words:** Meniere's disease, progress of hearing loss, vertigo, SSRI, ventilation tubeメニエール病, 難聴の進行, めまい, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬, 鼓膜換気チューブ
(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2020; 79 (3): 125–132)

はじめに

メニエール病は難聴, 耳鳴, 耳閉感などの蝸牛症状を伴うめまい発作を反復する疾患であり, 病期の進行により不可逆性の難聴の進行がみられることがある¹⁾. 病初期では発作時に変動する低音障害型の感音難聴を示し, その後発作を繰り返しながら病期が進行すると高音域が障害され, さらに病期が進行すると全周波数における聴力障害を示す²⁾. 当科ではメニエール病症例に治療として薬剤投与とともに認知的アプローチと有酸素運動を含めた生活指導を行っているが, 難聴のコントロールが困難な症例が散見される. メニエール病による難聴・めまいの発作頻度や発症間隔, 治療に対する反応は多様であり, 聴力予後の予測は難しい. 聴力変化の指標となる要因が明らかになれば, 聴力予後を予測するうえでの有用性は大きいと考える. 今回, 長期に経過観察し得たメニエール病症例において, 聴力の変化に影響する因子を後ろ向き研究で検討した.

対象と方法

対象は2004年2月から2015年5月までに日本大学

医学部附属板橋病院耳鼻咽喉科を受診し, 300日以上加療したメニエール病症例60例(メニエール病確実例41例, メニエール病非定型例(蝸牛型)確実例19例)である. 診断基準は, 日本めまい平衡医学会のめまいの診断基準化のための資料「診断基準2017年改定を用いた³⁾」. 観察期間は308日から6255日に及び, 平均1260.1日, 中央値は836日であった. 年齢は20歳~74歳で平均50.5歳, 中央値51.4歳であった. 男性21例(29~72歳, 平均53.5歳, 中央値55.9歳), 女性39例(20~74歳, 平均48.9歳, 中央値46.2歳)であった. 検討項目は年代, 性別, 観察期間, ストレスの自覚の有無, めまい症状の有無およびめまい症状改善の有無, 各治療(漢方薬, イソソルビド, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(Selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI), 抗不安薬, 鼓膜換気チューブ留置術)の有無が聴力予後に及ぼす影響を検討した. 聴力レベルの変化の評価はAmerican Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS)のメニエール病の治療効果判定基準⁴⁾に準じて, 各群における初診時と最終診察時の4分法(500, 1000, 2000, 4000 Hz)の評価に加えて, 低音域と高音域の聴力レベルの変化を評価するために低音域周波数3分法(125,

Table 1 Changes in auditory acuity

The changes in auditory acuity were assessed by subtracting the median auditory acuity at the last visit from that at the initial visit in each group.

低音域3周波数 (dB) (125, 250, 500Hz)		4分法 (dB) (500, 1000, 2000, 4000Hz)		高音域3周波数 (dB) (2000, 4000, 8000Hz)	
男性	女性	男性	女性	男性	女性
-6.7	-6.7	-1.3	+1.3	+1.7	+3.3
ストレス自覚なし ストレス自覚あり		ストレス自覚なし ストレス自覚あり		ストレス自覚なし ストレス自覚あり	
-0.8	-7.5	+3.1	0	+3.3	+1.7
非定型例 (蝸牛型)	確実例	非定型例 (蝸牛型)	確実例	非定型例 (蝸牛型)	確実例
-14.2	-5	-3.1	+5	0	+11.7
めまい改善なし めまい改善あり		めまい改善なし めまい改善あり		めまい改善なし めまい改善あり	
+5.8	-5	+19.4	+5	+10.8	+5
漢方薬なし 漢方薬あり		漢方薬なし 漢方薬あり		漢方薬なし 漢方薬あり	
-10	-5	-1.3	+4.4	0	+4.2
イソソルビドなし イソソルビドあり		イソソルビドなし イソソルビドあり		イソソルビドなし イソソルビドあり	
-10	-5	-1.3	+4.4	0	+4.2
抗不安薬なし 抗不安薬あり		抗不安薬なし 抗不安薬あり		抗不安薬なし 抗不安薬あり	
-6.7	-5.8	-2.5	+2.5	+5	+1.7
SSRIなし SSRIあり		SSRIなし SSRIあり		SSRIなし SSRIあり	
-10	-5	-1.3	+4.4	0	+4.2
鼓膜換気 チューブ 留置なし		鼓膜換気 チューブ 留置なし		鼓膜換気 チューブ 留置なし	
-7.5	+0.8	-1.9	+10.6	+1.7	+14.2

低音域3周波数 (dB) (125, 250, 500Hz)						4分法 (dB) (500, 1000, 2000, 4000Hz)						高音域3周波数 (dB) (2000, 4000, 8000Hz)					
20代	30代	40代	50代	60代	70代	20代	30代	40代	50代	60代	70代	20代	30代	40代	50代	60代	70代
-1.7	-5.8	-8.3	-10	-8.3	+2.5	+5	-2.5	-2.5	-0.6	+12.5	+6.3	+1.7	+0.8	+1.7	+1.7	+10	+25.4

低音域3周波数 (dB) (125, 250, 500Hz)				4分法 (dB) (500, 1000, 2000, 4000Hz)				高音域3周波数 (dB) (2000, 4000, 8000Hz)			
<500日	<1000日	<2000日	≥2000日	<500日	<1000日	<2000日	≥2000日	<500日	<1000日	<2000日	≥2000日
-9.2	-6.7	-10	+15	-2.5	+2.5	0	+20	-2.5	+2.5	+3.3	+15

250, 500 Hz) および高音域周波数 3 分法 (2000, 4000, 8000 Hz) の中央値の変化 (最終診察時聴力レベルの中央値-初診時聴力レベルの中央値) を検討した (表 1)。2 群間の検定には Mann-Whitney U 検定, 3 群間以上の検定には Steel-Dwass 法を用いた。

結 果

1. 性別と聴力変化

年齢別の患者構成を図 1 に示す。年齢分布は 40 歳代が最多であった。男女比は 1:1.9 で女性に多かった。20 歳代から 40 歳代にかけて女性の割合が多くを占めたが、各年代で一定数の女性の症例を認めた。男性の割合

Fig. 1 Age distribution and sex ratio

There were 21 men and 39 women, with a male-to-female ratio of 1:1.9. The proportion of women was higher. Although women in their 20s to 40s accounted for a large proportion in the respective age groups, there were a certain number of women in each age group. The proportions of men increased in those in their 40s and older age groups. The proportions of men in their 50s and 60s were as high as those of women in the same age groups.

は40歳代から増加し始め、50・60歳代では女性と同程度の割合となった。男性と女性における聴力変化はそれぞれ、低音域3周波数：男性 -6.7 dB, 女性 -6.7 dB, 4分法：男性 -1.3 dB, 女性 $+1.3$ dB, 高音域3周波数：男性 $+1.7$ dB, 女性 $+3.3$ dBであった。低音域周波数3分法、4分法、高音域周波数3分法の全ての聴力レベルの変化において2群間で統計学的有意差は認めなかった。

2. 年代と聴力変化

各年代別における聴力変化を検討した。聴力変化はそれぞれ、低音域3周波数：20歳代 -1.7 dB, 30歳代 -5.8 dB, 40歳代 -8.3 dB, 50歳代 -10.0 dB, 60歳代 -8.3 dB, 70歳代 $+2.5$ dB, 4分法：20歳代 $+5.0$ dB, 30歳代 -2.5 dB, 40歳代 -2.5 dB, 50歳代 -0.6 dB, 60歳代 $+12.5$ dB, 70歳代 $+6.3$ dB, 高音域3周波数：20歳代 $+1.7$ dB,

30歳代 $+0.8$ dB, 40歳代 $+1.7$ dB, 50歳代 $+1.7$ dB, 60歳代 $+10.0$ dB, 70歳代 $+25.4$ dBであった。全ての聴力レベルの変化において各群間で統計学的有意差は認めなかった。

3. 観察期間と聴力変化

観察期間を500日未満、500日以上1000日未満、1000日以上2000日未満、2000日以上の4群に分けて、各群における聴力変化を比較した(図2)。聴力変化はそれぞれ、低音域3周波数：500日未満 -9.2 dB, 500日以上1000日未満 -6.7 dB, 1000日以上2000日未満 -10.0 dB, 2000日以上 $+15.0$ dB, 4分法：500日未満 -2.5 dB, 500日以上1000日未満 $+2.5$ dB, 1000日以上2000日未満 0 dB, 2000日以上 $+20.0$ dB, 高音域3周波数：500日未満 -2.5 dB, 500日以上1000日未満 $+2.5$ dB, 1000日以上2000日未満 $+3.3$ dB, 2000日以上 $+15.0$ dBであった。4分法および高音域3周波数の聴力の変化において、500日未満の群と比較して2000日以上の群で有意に聴力予後の悪化を認めた。

4. ストレスの自覚の有無と聴力変化

メニエール病の発症にはストレスが深く関与がする⁵⁾。本検討において、問診でストレスがあると回答した患者は52/60例(86.7%)であった。ストレスの内容では仕事と回答した者が32/60例(53.3%)で最多、次いで家庭内トラブルと回答した者は24/60例(40.0%)であった(重複あり)。女性では仕事18/39(46.1%)、家庭内トラブル16/39(41.0%)は同等の割合であった。男性では仕事14/21(66.7%)、家庭内トラブル8/21(38.1%)であった。女性では若年層から高齢層にかけて一定の割合で仕事、家庭内のストレスを抱えていたが(20~40歳代：仕事12/25(48.0%)、家庭内トラブル11/25(44.0%)、50~70歳代：仕事6/14(42.3%)、家庭内トラブル5/14(35.7%)(重

Fig. 2 Follow-up period and changes in auditory acuity

In terms of changes in auditory acuity calculated by the one-fourth method and determined in 3 high-frequency ranges, the outcomes of auditory acuity significantly worsened in the ≥ 2000 -day group than in the < 500 -day group ($*P < 0.05$). (< 500 -day group, $n = 20$; < 1000 -day group, $n = 18$; < 2000 -day group, $n = 11$; ≥ 2000 -day group, $n = 11$). $\times$: Mean, $\circ$: Outlier.

Fig. 3 Changes in auditory acuity in patients with definite Meniere's disease and those with atypical Meniere's disease (cochlear type)

In terms of changes in auditory acuity calculated by the one-fourth method and determined in 3 high-frequency ranges, the outcomes of auditory acuity significantly worsened in patients with definite Meniere's disease than in those with atypical Meniere's disease (cochlear type) (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$). (patients with atypical Meniere's disease [cochlear type], $n = 19$; patients with definite Meniere's disease, $n = 41$). ×: Mean, ○: Outlier.

Fig. 4 Changes in auditory acuity in patients with and without improvement in dizziness

In terms of auditory acuity calculated by the one-fourth method, the outcomes of auditory acuity significantly worsened in patients without improvement in dizziness than in those with improvement (* $P < 0.05$). (patients without improvement in dizziness, $n = 5$; patients with improvement in dizziness, $n = 36$). ×: Mean, ○: Outlier.

複あり)), 男性では若年層では仕事によるストレスが多く (20~40代: 仕事 10/16 (62.5%), 家庭内トラブル 5/16 (31.3%) (重複あり)), 高齢になるにつれて家庭内ストレスが増加した (50~70代: 仕事 3/5 (60.3%), 家庭内トラブル 4/5 (80.0%) (重複あり)). ストレスの自覚の有無別の聴力変化は, 低音域 3 周波数: ストレスなし -0.8 dB, ストレスあり -7.5 dB, 4 分法: ストレスなし +3.1 dB, ストレスあり 0 dB, 高音域 3 周波数: ストレスなし +3.3 dB, ストレスあり +1.7 dB で, 2 群間で統計学的有意差は認めなかった.

5. めまい症状と聴力変化

メニエール病長期観察症例におけるめまい症状の有無別の聴力変化を検討するために, メニエール病確実例とメニエール病非定型例 (蝸牛型) を比較した (図 3). 聴力変化はそれぞれ, 低音域 3 周波数: 非定型例 (蝸牛型) -14.2 dB, 確実例 -5.0 dB, 4 分法: 非定型例 (蝸牛

型) -3.1 dB, 確実例 +5.0 dB, 高音域 3 周波数: 非定型例 (蝸牛型) 0 dB, 確実例 +11.7 dB であった. 4 分法および高音域 3 周波数の聴力レベルの変化において, メニエール病非定型例 (蝸牛型) と比較してメニエール病確実例で有意に聴力予後の悪化を認めた.

メニエール病確実例のうち, めまい症状改善の有無別に聴力変化を検討した (図 4). めまい症状の評価はめまい発作回数が受診前より明瞭に減少したものを改善ありとした. 聴力変化はそれぞれ, 低音域 3 周波数: めまい症状改善なし +5.8 dB, めまい症状改善あり -5.0 dB, 4 分法: めまい症状改善なし +19.4 dB, めまい症状改善あり +5.0 dB, 高音域 3 周波数: めまい症状改善なし +10.8 dB, めまい症状改善あり +5.0 dB であった. 4 分法の聴力レベルにおいて, めまい症例改善ありの群と比較してめまい症状改善なしの群で有意に聴力予後の悪化を認めた.

Fig. 5 Changes in auditory acuity in patients treated with and without selective serotonin reuptake inhibitors

In terms of auditory acuity calculated by the one-fourth method, the outcomes significantly worsened in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (* $P < 0.05$). (patients treated without SSRIs, $n = 50$; patients treated with SSRIs, $n = 10$). ×: Mean, ○: Outlier.

6. 治療と聴力変化

当科ではメニエール病患者全例に認知行動療法を行い、さらに各症例に応じて漢方薬、イソソルビド、抗不安薬、SSRIの投与、鼓膜換気チューブ留置術などを併用して行っている。内リンパ水腫の改善目的に浸透圧利尿剤としてイソソルビドが投与された。漢方薬（五苓散または苓桂朮甘湯）は主にめまい症状を伴う症例に対して、抗不安薬（クロチアゼパム、エチゾラム、ジアゼパム、ロフラゼパ酸エチルまたはタンドスピロン）は不安要素が強い症例に対して、SSRI（パロキセチンまたはフルボキサミン）は抑うつ傾向の強い症例に対して投与された。保存的加療のみでめまい症状のコントロールが難しい症例に対しては鼓膜換気チューブ留置術が行われた。漢方薬は38例、イソソルビドは34例、抗不安薬は14例、SSRIは10例に投与された（重複あり）。鼓膜換気チューブ留置術は22例に施行されていた。各治療の有無における聴力変化を検討した。

漢方薬投薬の有無における聴力変化はそれぞれ、低音域3周波数：漢方薬なし -10.0 dB、漢方薬あり -5.0 dB、4分法：漢方薬なし -1.3 dB、漢方薬あり $+4.4$ dB、高音域3周波数：漢方薬なし 0 dB、漢方薬あり $+4.2$ dBであった。それぞれの聴力レベルの変化において漢方薬有無の2群間で統計学的有意差は認めなかった。イソソルビド投薬の有無における聴力変化はそれぞれ、低音域3周波数：イソソルビドなし -10.0 dB、イソソルビドあり -5.0 dB、4分法：イソソルビドなし -1.3 dB、イソソルビドあり $+4.4$ dB、高音域3周波数：イソソルビドなし 0 dB、イソソルビドあり $+4.2$ dBであった。それぞれの聴力レベルの変化においてイソソルビド有無の2群間で統計学的有意差は認めなかった。抗不安薬の有無における聴力変化はそれぞれ、低音域3周波数：抗不安薬なし -6.7 dB、抗不安薬あり -5.8 dB、4分法：抗不安薬なし -2.5 dB、抗不安薬あり $+2.5$ dB、高音域3周波数：抗

不安薬なし $+5.0$ dB、抗不安薬あり $+1.7$ dBであった。それぞれの聴力レベルの変化において抗不安薬有無の2群間で統計学的有意差は認めなかった。SSRIの有無における聴力変化はそれぞれ、低音域3周波数：SSRIなし -10.0 dB、SSRIあり -5.0 dB、4分法：SSRIなし -1.3 dB、SSRIあり $+4.4$ dB、高音域3周波数：SSRIなし 0 dB、SSRIあり $+4.2$ dBであった（図5）。4分法の聴力レベルの変化において、SSRI投与ありの群で有意に悪化を認めた。鼓膜換気チューブ留置術の有無における聴力変化はそれぞれ、低音域3周波数：鼓膜換気チューブ留置なし -7.5 dB、鼓膜換気チューブ留置あり $+0.8$ dB、4分法：鼓膜換気チューブ留置なし -1.9 dB、鼓膜換気チューブ留置あり $+10.6$ dB、高音域3周波数：鼓膜換気チューブ留置なし $+1.7$ dB、鼓膜換気チューブ留置あり $+14.2$ dBであった（図6）。4分法の聴力レベルの変化において、鼓膜換気チューブ留置術ありの群で有意に聴力予後の悪化を認めた。

考 察

メニエール病や急性低音障害型感音難聴の病態は内リンパ水腫と考えられている。急性低音障害型感音難聴で難聴を反復する症例はメニエール病非定型例（蝸牛型）に包括される。メニエール病非定型例（蝸牛型）の中にはメニエール病確実例へ移行する症例もある。メニエール病の問題点の一つとして、病期の進行により不可逆性の難聴の進行がみられ聴力の長期予後が不良であることである。当科ではメニエール病患者に対して投薬治療とともに認知行動療法と有酸素運動を含めた生活指導を行っているが、難聴のコントロールが困難な症例が散見される。メニエール病による難聴・めまいの発作頻度や発症間隔、治療に対する反応は多様であり、聴力予後の予測は難しい。聴力変化の指標となる要因が明らかになれば、聴力予後を予測するうえでの有用性は大きいと考

Fig. 6 Changes in auditory acuity in patients treated with and without ventilation tube insertion

In terms of auditory acuity calculated by the one-fourth method, the outcomes of auditory acuity significantly worsened in patients treated with ventilation tube insertion ($*P < 0.05$). (patients treated without ventilation tube insertion, $n = 38$; patients treated with ventilation tube insertion, $n = 22$). $\times$: Mean, $\circ$: Outlier.

える。今回、長期に経過を観察し得たメニエール病症例で聴力予後に影響する因子を後ろ向き研究で検討した。

本検討におけるメニエール病長期観察症例の内訳はメニエール病確実例 41 例、メニエール病非定型例（蝸牛型）19 例で、その比は 2.2 : 1 であった。過去の報告ではメニエール病非定型例（蝸牛型）の頻度はメニエール病確実例の約 1/2 とされており⁶⁾、本検討においてもその頻度は一致した。男女比は 1 : 1.9 で女性に多く、年代では 40 歳代が最も多かった。近年ではメニエール病は女性が男性の 1.5 ~ 2 倍多いとされており^{7,8)}、本検討においても同様の傾向にあった。1960 ~ 70 年代はメニエール病患者の男女比に差はなかったが、その後女性患者の割合は増加している^{9,10)}。本検討においては 20 ~ 40 歳代における女性の占める割合が多いが、全ての年代において一定数の女性の症例を認めた。一方、男性では 40 ~ 60 歳代に多く認められた。これらの傾向の背景として女性の場合には女性の社会進出による職場や育児の問題、男性の場合には仕事・職場での問題、男女共通のものとして高齢化による介護の問題や家庭内の問題といった環境要因など、我が国における社会や家庭環境の変化が影響していると考えられる^{7,8)}。メニエール病の発症にはストレスが深く関与することが知られている⁵⁾。実際に本検討において、問診でストレスがあると回答した患者は 86.7% と多く、女性では全年代において一定の割合で仕事、家庭内のストレスが認められた。男性では若年層で仕事によるストレスが多く、高齢になるにつれて家庭内ストレスが増加していた。このような職場や家庭内の問題は容易には解決することができないので病期も長期化すると考えられる。本検討においては性別および年代別では聴力変化に有意差は認められず、聴力予後に影響を与える因子ではなかった。ストレスの自覚の有無では聴力変化に差がなかったが、本検討においては問診によるストレスの自覚の確認のみであるので、

患者本人の過剰適応によりストレスの自覚がない可能性も否定できない。今後は質問紙法などを用いたストレス評価を基に聴力変化を検討したい。観察期間別に聴力変化を検討してみると、観察期間が 2000 日以上に及ぶ症例では 500 日未満の症例と比較して有意に中～高音域周波数の聴力の悪化を認めた。メニエール病の病態は内リンパ水腫と考えられているが現在もなお詳細については解明されていない点が多い。血管条で分泌された内リンパ液の吸収部位である内リンパ管や囊の機能低下から内リンパ腔に液が過剰に貯留して内リンパ水腫が形成されると考えられる¹⁰⁾。近年では水代謝の観点から内リンパ水腫と抗利尿ホルモンの関連性が研究されている¹¹⁻¹³⁾。内リンパ水腫の病態は早期には低音障害をきたし、再発を繰り返す度に内耳の器質的変化をきたして徐々に高音障害をきたすと考えられている¹⁾。コントロール不良な症例が長期化するわけであるから、経過観察期間が長期に及ぶ症例の聴力レベルがそうでない症例と比較して悪化を示すことが予測されるが、本検討の結果からも病態の長期化とともに高音域の聴力悪化の進行が再確認された。また、経過観察期間 2000 日以上というのが一つの指標になった。

めまい症状の有無は聴力予後に影響するかを検討するために、めまい症状を伴うメニエール病確実例とめまい症状を伴わないメニエール病非定型例（蝸牛型）の聴力変化を比較検討した。4 分法および高音域 3 周波数の聴力レベルの変化において、メニエール病確実例はメニエール病非定型例（蝸牛型）と比較して有意に聴力予後は悪かった。めまい症状の有無は中～高音域の聴力に影響を与え、聴力予後を予測するうえでの指標になると考えられる。前述したようにメニエール病の病態は内リンパ水腫と考えられているが、どのような機序で形成され、またこれがどのようにめまい発作を引き起こすのかは未だに明らかにされていない。仮説の一つとして「膜

迷路破裂説」がある¹⁰⁾。これは伸展した蝸牛の膜迷路が破裂し、カリウムに富む内リンパ液が外リンパ液に漏出することによって前庭神経が刺激されてめまい症状を呈するというものである。この仮説に基づく、内リンパ腔の軽度の拡張のみの水腫ではめまい症状は呈さず、ライスネル膜が破裂するほどの強い水腫を引き起こす負荷が蝸牛内リンパ腔にかかった際にめまいを呈すると考えられる。過去の報告では、MRI 検査による内リンパ水腫の評価において前庭症状を伴わないメニエール病非定型例（蝸牛型）は蝸牛内リンパ水腫のみが生じているわけではなく、前庭にも内リンパ水腫が生じていることが確認されている¹⁴⁾。つまり、めまい発作を繰り返す度に蝸牛の内リンパ腔へ強い負荷がかかり、蝸牛への障害が大きくなるので、病期期間が長期化した場合にはメニエール病確実例はメニエール病非定型例（蝸牛型）と比較して聴力予後は悪化することになると推測することができる。一方で、メニエール病確実例におけるめまい症状の改善の有無と聴力変化との検討では、めまい症状の改善なしの群において有意に4分法聴力の聴力予後の悪化を示した。また、保存的治療のみでめまい症状のコントロールが不良な症例に対して鼓膜換気チューブ留置術が施行されているが、鼓膜換気チューブ留置術が施行されている群は留置術が施行されていない群と比較して有意に4分法聴力の聴力予後の悪化を示した。これは鼓膜換気チューブ留置術を施行されている症例がメニエール病重症例であるからと考えられる。これらの結果からも、めまい症状を呈する症例は内リンパ水腫により蝸牛への負担が大きい可能性があると考えられる。

投薬治療別の聴力予後の検討では、SSRI を投与されている症例では中音域周波数の聴力予後は有意に悪かった。これは鼓膜換気チューブ留置術を施行されている症例と同様に SSRI を投与されている症例はメニエール病重症例であるためと考えられる。古くからメニエール病にうつなどの心因的要因が強く関連することが知られている。うつ状態ではシナプス間隙でのセロトニン濃度が低下しているという仮説がある（セロトニン仮説）¹⁵⁾。セロトニン濃度の低下によってめまい症状が生じるとされる¹⁶⁾。当科ではメニエール病全例に対して認知行動療法や生活指導を行っているが、抑うつ傾向が強い症例に対しては SSRI が投与されている。SSRI であるパロキセチンは海馬に存在する平衡感覚に関与するセロトニン作動性神経細胞におけるセロトニン再吸収阻害や¹⁷⁾ 前庭神経核に投射するセロトニン作動性神経に直接作用すると考えられており¹⁸⁾、メニエール病のめまい発作を有意に改善させる¹⁹⁾。一方で、中枢聴覚伝導路である中脳下丘や上オリーブ核にセロトニントランスポーターが存在し、セロトニンの機能異常で聴覚過敏や耳鳴が生じる誘発するといわれている²⁰⁾。これに作用して SSRI が耳鳴に対して有効性を示すとされているが²¹⁾、メニエール病患者

における聴力改善の有効性は示されていない¹⁹⁾。また、メニエール病患者ではセロトニンの代謝物質であるメラトニンの分泌が欠乏しているという報告がある^{22, 23)}。分子生物学的な研究から下垂体後葉から分泌されるバソプレシンの分泌の増加は内リンパ水腫の形成を誘発するといわれており^{11, 12)}、メラトニンはこのバソプレシンの分泌を阻害する。うつ状態になりセロトニン濃度が低下するとバソプレシン分泌の抑制が解除されて内リンパ水腫が生じやすくなる可能性はある。そのため、SSRI が投与されるような抑うつ傾向の強い症例では聴力予後は悪い傾向がみられるのかもしれない。しかし、内リンパ水腫はメニエール病の病理組織学的な結果であるとする報告がある一方で²⁴⁾、早期のメニエール病においても内リンパ水腫が確認されることから内リンパ水腫は結果ではないとする報告もあり²⁵⁾、今後更なるメニエール病の病態の解明が望まれる。

ま と め

- 1) 1年以上加療したメニエール病症例 60 例の背景因子と聴力予後を検討した。
- 2) メニエール病長期観察症例は女性に多く、40 歳代にピークを認めた。
- 3) 経過観察期間が 2000 日以上に及ぶ症例では 500 日未満の症例と比較して、中～高音域周波数の聴力予後は有意に悪かった。
- 4) メニエール病確実例ではメニエール病非定型例（蝸牛型）と比較して中～高音域周波数の聴力予後は有意に悪かった。
- 5) めまい症状改善なしの症例は改善ありの症例と比較して中音域周波数の聴力予後は有意に悪かった。
- 6) 鼓膜換気チューブ留置術、SSRI を投与されている症例は重症例であると考えられ、鼓膜換気チューブ留置術、SSRI を投与されていない症例と比較して中音域周波数の聴力予後は有意に悪かった。

利益相反に該当する事項はない。

文 献

- 1) 高橋正紘, 大貫純一, 小田桐恭子, 他. 内リンパ水腫の聴力変動に見られる規則性. *Otology Japan* 2003; **406**: 135–140.
- 2) Friberg U, Stahle J, Svedberg A. The natural course of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1984; **406**: 72–77.
- 3) 診断基準化委員会: めまいの診断基準化のための資料 診断基準 2017 年改定. *Equilibrium Res* 2017; **76**: 233–241.
- 4) Committee on Hearing and Equilibrium. Guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; **113**: 181–185.
- 5) 厚生労働省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班: メニエール病診療ガイドライン 2011 年版. 金原出版株式会社, 東京, 2011; 8–11.
- 6) 肥塚 泉. 急性期の治療法. 高橋晴雄 編. ENT 臨床フ

- ロンティア「急性難聴の鑑別とその対処法」. 中山書店, 東京, 2014; 183–188.
- 7) 高橋正紘. メニエール病患者にみられる行動習慣の特徴. 高橋晴雄 編. 「めまい診療のコツと落とし穴」. 中山書店, 東京, 2005; 114–115.
- 8) 高橋正紘. 生活習慣・ストレスの関与 (メニエール病). *Equilibrium Res* 2008; **67**: 213–221.
- 9) 水越鉄理, 將積日出夫, 渡辺行雄. メニエール病の疫学—本邦の調査研究を中心に—. *Equilibrium Res* 1997; **56**: 219–233.
- 10) 矢沢代四郎. めまい・平衡障害をきたす疾患の概観. めまい平衡医学会 編. 「イラスト」めまいの検査 改訂第2版. 診断と治療社, 東京, 2009; 108–109.
- 11) 長沼英明. メニエール病と Vasopressin 系. *Equilibrium Res* 2013; **72**: 259–267.
- 12) 北原 紘. メニエール病におけるストレス・ホルモンと内リンパ嚢・水代謝. *Equilibrium Res* 2013; **72**: 268–273.
- 13) 柿本章伸. 内リンパ水腫形成における抗利尿ホルモンと水チャネルの役割. *Equilibrium Res* 2013; **72**: 274–279.
- 14) 曾根三千彦. 内リンパ水腫—画像評価とその意義—. *Equilibrium Res* 2015; **74**: 303–307.
- 15) 原井 宏. 【うつ病のすべて】精神療法・他うつ病の治療と医療の近年の発展と最近の論議 治療法の選択を決めるもの. 医のあゆみ 2006; **219**: 979–983.
- 16) 五島史行. 治療のポイント 薬物療法に併用可能な非薬物療法. *Equilibrium Res* 2014; **73**: 229–234.
- 17) Gavrilov VV, Wiener SI, Berthoz A. Whole body rotations enhance hippocampal theta rhythmic slow activity in awake rats passively transported on a mobile robot. *Ann N Y Acad Sci* 1996; **781**: 385–398.
- 18) Inoue S, Kita T, Yamanaka T, et al. Measurement of 5-hydroxytryptamine release in the rat medial vestibular nucleus using in vivo microdialysis. *Neurosci Lett* 2002; **323**: 234–238.
- 19) 瀧 正勝, 長谷川達央, 坂口博史, 他. 精神疾患を伴ったメニエール病に対する塩酸パロキセチンによる治療経験. *Equilibrium Res* 2013; **72**: 171–175.
- 20) 君付 隆, 松本 希, 高岩一貴, 他. 聴力に異常のない聴覚過敏患者における内耳機能検査の特徴. *Audiology Japan* 2009; **52**: 152–156.
- 21) 小原修幸, 武市紀人, 福田 諭. 耳鳴に対する SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) の治療効果に関する検討. *Audiology Japan* 2011; **54**: 327–328.
- 22) Aoki M, Yokota Y, Hayashi T, et al. Disorder of the saliva melatonin circadian rhythm in patients with Meniere's disease. *Acta Neurol Scand* 2006; **113**: 256–261.
- 23) 山寺博史. 睡眠障害のトピックス: 睡眠・覚醒リズム障害について. *J Nippon Med Sch* 2001; **68**: 344–348.
- 24) Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol* 2005; **26**: 74–81.
- 25) Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic hydrops in Ménière's disease: cause, consequence, or epiphenomenon? *Otol Neurotol* 2013; **34**: 1210–1214.