

第157回 名古屋市立大学医学会例会

特 別 講 演 III

睡眠障害が内耳に及ぼす影響

中 山 明 峰

名古屋市立大学耳鼻咽喉科&睡眠医療センター

How do sleep disturbance affect inner ear?

MEIHO NAKAYAMA

Department of Otolaryngology & Good Sleep Center,

Nagoya City University, Nagoya, Japan.

はじめに

近年睡眠医療が急激に発展した背景に、睡眠時無呼吸症候群の出現がある。睡眠時無呼吸症候群は循環器障害のみならず、呼吸器障害、代謝障害、精神障害などと広範にわたり、全身に強い障害を与えることは周知である。特に循環器障害について、海外の前向きのコホート研究において、重症睡眠時無呼吸症候群患者の予後は不良であり、その主たる原因は心血管イベントであることが確認されている^{1,2)}。睡眠時無呼吸症候群と循環器障害の関連についてエビデンスベースに証明されている一方、多くの疾患について因果関係はあるが、有意な関連まで証明されていないことが多い。

内耳疾患について、その多くは内耳への虚血病変によって引き起こされることが言われている。しかしながらこれまで睡眠時無呼吸症候群を含めた睡眠障害との関連を追跡した論文は見受けられない。近年、当教室が行ってきた「睡眠障害とメニエール病」の研究について、その一部を報告する。

1. 睡眠はメニエール病を障害する？

めまい、難聴、耳鳴を伴い、数時間から数日の発作が頻繁に繰り返されるメニエール病は、社会人としての生活を営むことができず、患者

の精神状態を悪化し、場合によっては自死に追い込むこともある難病である。病理学的に内リンパ水腫が認められるが、なぜ内リンパ水腫が発生するかは知られていない。われわれは追跡する内耳障害疾患としてこの複雑な病態を持つメニエール病を選んだ。

メニエール病患者はしばしばめまいや耳鳴がひどいため夜も寝られないと訴える。また、臨床家はメニエール病患者に熟眠すると発作が少なくなことをしばしば経験する。しかしこれまでメニエール病患者の睡眠についての詳しい追跡はなされなかった。メニエール病の誘因にストレスがあることはしばしば報告されている³⁻⁶⁾。ストレスの指標としてストレスホルモンの上昇が報告されているが、ほとんどの学者はどちらかというともメニエール病発作の結果として現れた現象だと解説している⁷⁻⁹⁾。

メニエール病とストレスの関連は古くから言われており、その関連が強まると多彩な精神症状、例えば不安やうつが出現することも多く報告されている¹⁰⁻¹⁵⁾。それにも関わらずメニエール病と不眠の関係は知られていない。メニエール病患者の生活習慣を追跡した報告⁶⁾では、約40%のメニエール病患者に睡眠障害がみられる。Nottingham Health Profile¹⁷⁾の報告では一般の耳鳴患者に比べ、メニエール病はより睡眠

障害を引き起こす率が高く、また、一般社会から疎外される傾向にあると報告している。近年の報告¹⁸⁾では、不眠は睡眠が欠如している疾患ではなく、昼も夜も興奮状態にあり、一日中常に覚醒している可能性があることが知られるようになった。

著者は終夜ソムノグラフ検査 (PSG) を行うことにより、初めてメニエール病患者の睡眠動態を測定し、報告した¹⁹⁾。その結果により、次の如く (図1・2) 多種の睡眠障害がメニエール病にみられることがわかった。つまり1. 不眠のため、睡眠時間が短いと思われていたメニエール病患者は、コントロールよりも長い睡眠時間を取っていた。2. コントロールに比べ、メニエール病患者の睡眠脳波 stage 2 が著明に延長し、stage 3 + 4 は有意に短縮していた。3. メニエール病患者の覚醒指数は有意に高かった。4. 約1—2割のメニエール病患者に睡眠時無呼吸症候群や周期性四肢運動障害が潜んでいた。

これまでメニエール病のストレスに対する精神療法は著効であることが多く報告されている^{3-5, 12-16)}。しかしながら睡眠動態を解析し、睡眠医療によりこれらの問題を解決する試みを見受けない。著者の発見で得られたメニエール

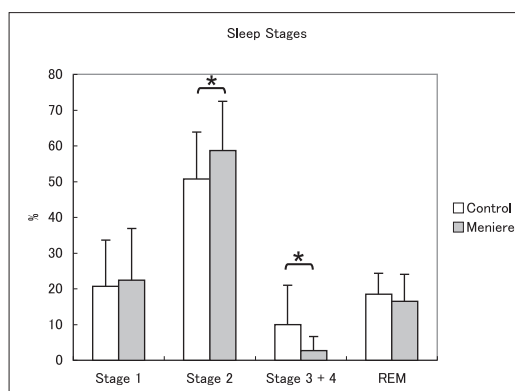


図2 メニエール病患者の睡眠脳波
メニエール病患者の睡眠脳波を分析したところ、stage 2が有意に延長し、stage 3 + 4が有意に低下していたことが判明した。

病患者の睡眠病態は複雑であり、直ちにすべての解決策を見いだせるものではなく、自分に今後の宿題として課している。その中で、病態がある程度解明され、また、治療効果が認められている睡眠時無呼吸症候群について、追跡した。内耳疾患について、その多くは内耳への虚血病変によって引き起こされることが言われている。メニエール病と睡眠時無呼吸症候群合併症例を抽出し、治療を行えば内耳障害も改善する、という仮説を立て、現在研究中である。今回は未発表データを含め、その一部を報告する。

Hypnogram

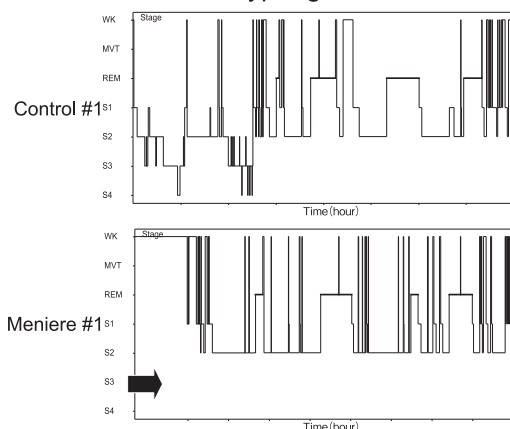


図1 正常人とメニエール病症例・睡眠脳波の比較
正常人と比べ、メニエール病症例は深睡眠が欠損していることが特徴である。

2. 睡眠時無呼吸症候群はメニエール病の誘因となる？

睡眠時無呼吸症候群は本人には自覚症状は薄く、通常昼間の傾眠症状より気づく。男性に多く、好発年齢は40から65歳、この年齢層の約1割の患者に発症する²⁰⁻²³⁾。驚くことにメニエール病患者の年齢分布、また著者の追跡より得られた睡眠時無呼吸症候群の合併率は、これにほぼ一致する¹⁹⁾。よってメニエール病に睡眠時無呼吸症候群が合併することは決して珍しいことではない。しかしながらメニエール病に睡眠時無呼吸症候群が合併した場合これまでに知られなかった新たな病態を形成する可能性はある。

前述のようにメニエール病患者は頻繁に精神症状、不眠を伴うため、その治療目的で頻繁に

精神安定剤や睡眠薬を服用しており、それらの薬剤は精神安定作用がある反面、筋弛緩作用を持ち合わせることも多い²⁴⁻²⁵⁾。もしメニエール病患者に睡眠時無呼吸症候群が合併している場合、これらの薬物は睡眠時無呼吸症候群を悪化させ、睡眠の質をさらに低下させる可能性がある。難治性メニエール病患者の多くは、めまい発作、ストレス、不眠などの悪循環に陥る可能性がある¹²⁾。メニエール病患者の睡眠障害を考慮することは重要であるが、睡眠動態を考慮せずに投薬すると逆効果を来す可能性があることを念頭におきたい。

メニエール病は結果として内リンパ水腫を認めるが、その原因としていくつかの報告で循環障害説が示唆されている²⁶⁻³¹⁾。Gortan²⁶⁾は超音波ドップラー検査によりメニエール病患者の28%に椎骨脳底動脈循環不全があることを報告した。このことはYazawa³⁰⁾が動物実験でも証明し、内耳全体の虚血病変を報告している。Friberg²⁹⁾はメニエール病患者の病理組織所見としてリンパ囊周囲に血流障害、線維化などの組織病変を報告した。

睡眠時無呼吸症候群は循環器障害、代謝障害や精神神経障害を引き起こすことは知られているが、めまいや耳鳴のような神経耳科学的報告は2010年まで見受けることはなかった。Sowerby³²⁾はめまい患者に睡眠調査アンケート(Epworth Sleepiness Scale, Berlin Questionnaire, Multivariable Apnea Risk Index)を行ったところ、めまい、昼間の傾眠、不眠症状に強い関連性があることを見出した。ほぼ同時期にGallina³³⁾は睡眠時無呼吸症候群患者の前庭機能を測定したところ、睡眠時無呼吸症候群は末梢のみならず、中枢性平衡機能障害をも来すと報告した。折しも著者¹⁹⁾がメニエール病患者の睡眠動態を報告したのも2010年である。Gallina³³⁾は論文中に睡眠時無呼吸症候群が前庭機能に影響を及ぼすことはこれまでに報告はなく、世界の研究者はもっと注目すべきだと記した。2010年は睡眠時無呼吸症候群と前庭機能・聴覚機能の関連が解明される幕開けとも言えるだろう。著者のグループを含め、今後世界的にこの分野

が解明されて行くことを期待する。

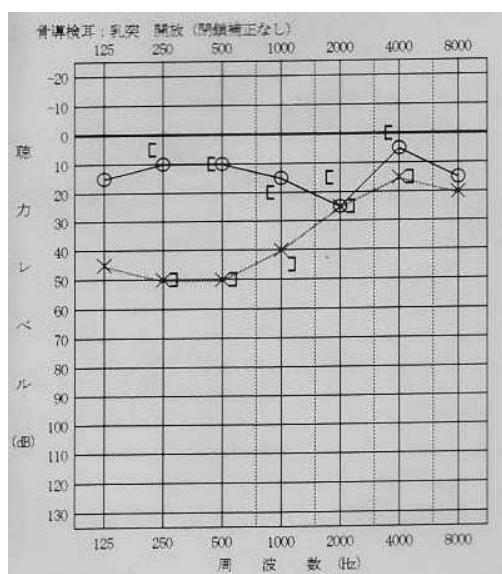
3. 症例呈示

現在睡眠時無呼吸症候群と内耳障害の関連を集積した論文を投稿中であるため、統計学的結果は後日また報告させて頂く。ここではその内容の一部を症例呈示として報告をさせて頂く。

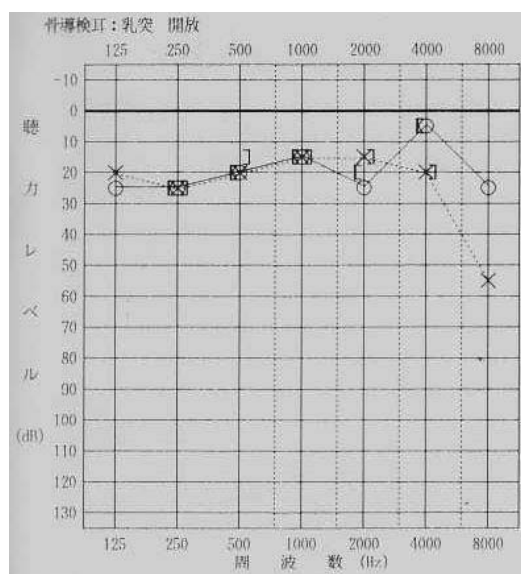
50歳男性、BMI22.2、1年前よりめまい、左難聴、耳鳴を繰り返し、2012年4月近医に紹介され来院。左平均聴力は38.8dB(図3-a)。カロリックテストでは左に40%の半規管機能低下を認め、メニエール病と診断した。神経耳科学的検索とともにPSGを施行したところ、1時間あたり無呼吸低呼吸が20回(正常値5回以下)出現する睡眠時無呼吸症候群を認めた。当施設に臨床研究を説明し、同意を得たところでこれまでの投薬治療をすべて中止し、経鼻陽圧加圧装置治療を開始したところ、平均聴力は38.8dBから13.8dB(図3-b)に改善、半規管障害も41%から24%に改善した。自覚的にも耳鳴、聴力障害が回復し、めまい発作も一切消失した。当施設より患者に食事指導を行い、6か月かけて5kgの体重減量を勧めたところ、無呼吸低呼吸指数が1.2に改善し、現在は無治療で症状から完全に寛解した。食事とメニエール病の関係を報告した論文は少なく³⁴⁾、体重増加がメニエール病の誘因となりうることはこれまで学術間においてメニエール病病態に対する思考回路になかった一例であろう。

4. 今から何をすべきか

メニエール病と睡眠時無呼吸症候群の関係が学者に気づかれなかった原因に、著者の投稿中の結果によると睡眠時無呼吸症候群重症例は少なく、軽症から中程度の症例がほとんどであった事実が認められた。つまりメニエール病患者に睡眠時無呼吸症候群の自覚症状が薄い可能性がある。投稿中の論文にはこれを「サイレント睡眠時無呼吸症候群」と仮称している。また、東洋人は必ずしも体重増加に関連した睡眠時無呼吸症候群ではなく、顔面骨格が影響している場合があるとも記載した^{35, 36)}。軽症や中等度の



a. CPAP使用前



b. CPAP使用7ヶ月後

図3 CPAP 使用前後の聴力変化

睡眠時無呼吸症候群合併のメニエール病患者にCPAP治療を行ったところ、めまい発作のみならず、聴力改善もみられた。

睡眠時無呼吸症候群は医療者より質問しないと患者から自覚症状を述べることは少ない。逆に注意深く聴取することによって発見されることが多い。

今回の研究により、われわれはこれまでメニエール病患者の睡眠状態を聴取することを怠っていたことを反省している。はじめに受診したメニエール病患者がどのような睡眠薬や精神安定剤を使用しているか、把握することが重要である。それらの薬物は睡眠障害を引き起こす可能性があることを念頭におく。患者自身から睡眠について言及しない場合、当方より睡眠の質に対する質問をする。必要に応じて睡眠障害を検出するEpworth Sleepiness Scale³⁷⁾、Berlin questionnaire³⁸⁾やPittsburgh Sleep Quality Index³⁹⁾などのアンケートは診断に大変役に立つ。さらに疑わしい症例についてはPSG検査を行い、それぞれの睡眠障害に対応をする。

5. 最後に

メニエール病のみならず人類には未解決の難

病が多く残されている。難病と言われた疾患は現時点で病態が解明されていない、またはその治療手段がみつかっていない、のどちらかである。これまで病態が解明されていないと思われる疾患は研究者らは主に昼間の時間帯に追跡をし、実は睡眠中に回答が隠されている可能性がある。近年著者グループの報告により、世界の研究者が少しずつ反応をして下さり、2013年米国の耳鼻咽喉科総会雑誌に要請されてinvited reviewerとしてメニエール病と睡眠時無呼吸症候群の総論を9月号に掲載する予定である⁴⁰⁾。この研究は始まったばかりであり、解明にはまだ時間がかかるが、すべての研究者がこの方面に目を向けてほしいと記した。今後も多方面からのご指導、ご鞭撻を賜ることができるよう、お願いするばかりである。

6. 謝 礼

この仕事は平成23年度科学研究費助成事業基盤研究B、平成22年度年鈴木謙三記念医科学応用研究財団より助成を受けた。学問的指導をし

て下さった名古屋市立大学耳鼻咽喉科・村上信五教授，平衡機能検査と解析に助力を惜しまなかった名古屋市立大学耳鼻咽喉科・蒲谷嘉代子先生に心より深謝する。また，睡眠検査に際し，日夜と献身的な医療を行って下さった名古屋市立大学睡眠医療センタースタッフ（有馬菜千枝先生，栗山真一先生，安東カヨコ・バールドワジ技師，中野那津子技師，梅村佳世技師，木寺恵研究員，竹内麻未研究員，加藤輝研究員）に最大の感謝の意を表する。

引用文献

- 1) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365: 1046-53.
- 2) Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008; 31: 1071-8.
- 3) Kirby SE, Yardley L. Physical and psychological triggers for attacks in Ménière's disease: the patient perspective. *Psychother Psychosom*. 2012; 81: 396-398.
- 4) Horner KC, Guieu R, Magnan J, Chays A, Cazals Y. Prolactinoma in some Ménière's patients — Is stress involved? — *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 135-138.
- 5) Söderman AC, Möller J, Bagger- Sjöbäck D, Bergenius J, Hallqvist J. Stress as a trigger of attacks in Ménière's disease. A case-crossover study. *Laryngoscope* 2004; 114: 1843-1848.
- 6) Takahashi M, Odagiri K, Sato R, Wada R, Onuki J. Personal factors involved in onset or progression of Ménière's disease and low-tone sensorineural hearing loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005; 67: 300-304.
- 7) Green JD Jr, Verrall A, Gates GA. Quality of life instruments in Ménière's disease. *Laryngoscope* 2007; 117: 1622-1628.
- 8) Horner KC, Guieu R, Magnan J, Chays A, Cazals Y. Prolactinoma in some Ménière's patients — Is stress involved? — *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 135-138.
- 9) Horner KC, Cazals Y. Stress hormones in Ménière's disease and acoustic neuroma. *Brain Res Bull* 2005; 15: 1-8.
- 10) Crujisen NV, Dullaart RP, Wit HP, Albers FWJ. Analysis of cortisol and other stress-related hormones in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2005; 26: 1214-1219.
- 11) Aoki M, Yokota Y, Hayashi T, et al. Disorder of the saliva melatonin circadian rhythm in patients with Ménière's disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 256-261.
- 12) Yardley L, Dibb B, Osborne G. Factors associated with quality of life in Ménière's disease. *Clin Otolaryngol* 2003; 28: 436-41.
- 13) Stephens D, Kentala E, Varpa K, Pyrkko I. Positive experiences associated with Ménière's disorder. *Otol Neurotol* 2007; 28: 982-7.
- 14) Stephens D, Pyrkko I, Varpa K, Levo H, Poe D, Kentala E. Self-reported effects of Ménière's disease on the individual's life: a qualitative analysis. *Otol Neurotol* 2010; 31: 335-8.
- 15) Hessén-Söderman AC, Bergenius J, Bagger-Sjöbäck D, Tjell C, Langius A. Factors influencing quality of life in patients with Ménière's disease, identified by a multidimensional approach. *Otol Neurotol* 2001; 22: 526-33.
- 16) Fowler EP, Zeckel A. Psychosomatic aspects of Ménière's disease. *J Am Med Assoc* 1952; 148: 1265-8.
- 17) Holgers KM, Finizia C. Health profiles for patients with Ménière's disease. *Noise Health*. 2001; 4(13): 71-80.
- 18) Stepanski E, Xorick F, Roehrs T, Young D, Roth T. Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep* 1998; 11: 54-60.
- 19) Nakayama M, Suzuki M, Inagaki A, Takemura

- K, Watanabe N, Tanigawa T, Kamoto K, Hattori H, Brodie H, Murakami S. Impaired quality of sleep in Ménière's disease patients. *J Clin Sleep Med* 2010; 15: 445-449.
- 20) Partinen M, Telakivi T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1992; 15: 1-4.
 - 21) Bixler EO, Vgontzas, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4510-4510.
 - 22) Bixler EO, Vgontzas, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-148.
 - 23) Ancoli-Israel S, Coy T. Are breathing disturbances in elderly equivalent to sleep apnea syndrome? *Sleep* 1994; 17: 77-83.
 - 24) Takeno K, Shimogori H, Takemoto, Tanaka K, Mikuriya T, Orita H, Yamashita H. The systemic application of diazepam facilitates the re-acquisition of a well-balanced vestibular function in a unilateral vestibular re-input model with intracochlear tetrodotoxin infusion using an osmotic pump. *Brain Res* 2006; 1096: 113-119.
 - 25) Brookes GB. The pharmacological treatment of Ménière's disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1996; 21: 3-11.
 - 26) Gortan D. Transcranial Doppler sonography in patients with Ménière's disease. *Acta Med Croatica* 100; 54: 11-14.
 - 27) Nakai Y, Masutani H, Moriguchi M, Matsunaga K, Kato A, Maeda H. Microvasculature of normal and hydropic labyrinth. *Scanning Microsc.* 1992; 6: 1097-1103.
 - 28) Lyon MJ, Wanamaker HH. Blood flow and assessment of capillaries in the aging rat posterior canal crista. *Hear Res.* 1993; 67: 157-165.
 - 29) Friberg U, Rask-Andersen H. Vascular occlusion in the endolymphatic sac in Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002; 111: 237-245.
 - 30) Yazawa Y, Kitano H, Suzuki M, Tanaka H, Kitajima K. Studies of cochlear blood flow in guinea pigs with endolymphatic hydrops. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1998; 60: 4-11.
 - 31) Jang CH, Cho YB, Choi CH, Um JY, Wang PC, Pak SC. The effect of topically administered latanoprost on the cochlear blood flow and hearing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* In press. 2013.
 - 32) Sowerby LJ, Rotenberg B, Brine M, George CF, Parnes LS. Sleep apnea, daytime somnolence, and idiopathic dizziness: a novel association. *Laryngoscope* 2010; 120: 1274-1278.
 - 33) Gallina S, Dispenza F, Kulamarva G, Riggio F, Speciale R. Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS): effects on the vestibular system. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2010; 30: 281-284.
 - 34) Di Berardino F, Filipponi E, Alpini D, O'Brayan T, Soi D, Cesarani A. Ménière's disease and gluten sensitivity: Recovery after a gluten-free diet. *Am J Otolaryngol.* In press. 2013.
 - 35) Ishiguro K, Kobayashi T, Kitamura N, Saito C. Relationship between severity of sleep-disordered breathing and craniofacial morphology in Japanese male patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 107: 343-349.
 - 36) Saigusa H, Suzuki M, Higurashi N, Kadera K. Three-dimensional morphological analyses of positional dependence in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Anesthesiology.* 2009; 110: 885-890.
 - 37) Johns MJ. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991; 14: 540-545.
 - 38) Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP: using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 485-491.

- 39) Buysse DJ, Reynolds CRI, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989; 28: 193-213.
- 40) Nakayama M, Kabaya K. Obstructive sleep apnea syndrome as a novel etiology for Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; in press.

