

原 著

めまいを睡眠医学的に治療する試み —メニエール病を中心に—

中山明峰・佐藤慎太郎*

<はじめに>

めまいは病態が複雑であり、どの医療者も一度はめまいを訴える患者の診療に悩まされたことがあると思われる。前庭器が内耳に存在するため、めまい疾患を耳鼻咽喉科医が担当することが多いが、実際のめまい疾患は多因子の複合体であり、なかなか一通りの治療でうまくコントロールすることができない。

原因、誘因が不明なめまい疾患は環境因子が大きく関わることは以前より知られており^{1), 2)}、その多くはストレス、精神状態の不安定との関与を指摘されている。ストレスを抱える、興奮する、など精神状態が不安定になると不眠を誘発すること³⁾は、誰しもが一度は経験したことがあるであろう。めまいや不眠がストレスと強い関連を持つにも拘わらず、これまでめまいと睡眠障害の関連に注目した研究は多くない。

高度成長期の終盤、1,073名の学童の日常生活と心身状態を調査した論文⁴⁾が国際的に報告され、習い事などが多い子供はめまいや睡眠障害などの症状を起しやすかったことがわかった。この子供たちは中高年となった現在もなお、睡眠障害を被っている可能性が高い。NHKの調査⁵⁾で、すべての年代において年々睡眠時間が短縮しており、その短縮率は2010年の段階で、留まることはない。ストレス、精神状態からの観点より報告された論文においてひとつの症状として「めまい」が記されることはあるが、「めまい」症例において睡眠の状態を検討した論文は稀である。

めまいとストレス、また、睡眠障害とストレス

の関連は否めない。しかしストレスの可視化は容易ではないし、さらに回避も困難である。もしめまいと睡眠障害の関連性を客観的に把握することができれば、睡眠医療の発達した今日、睡眠治療を介した新たなめまい治療の可能性を感じている。

<めまいと睡眠障害の関連>

ストレス因子と強く関連し、病態がより解明されためまい疾患にメニエール病がある。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させ、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未だ確定的ではない。いわゆる「めまい症」に代わり、われわれは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の睡眠の状態を追跡した。

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、メニエール病患者が、「熟眠すると発作が少ない」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は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^{6) - 9)}、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、ほとんどの研究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^{10) - 13)}。

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、それにより、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

*名古屋市立大学耳鼻咽喉科&睡眠医療センター
(なかやま めいほう・さとう しんたろう)

る^{15) - 19)}。メニエール病患者の生活習慣を追跡した報告⁹⁾では、約40%のメニエール病患者に睡眠障害がみられると報告されている。Nottingham Health Profile¹⁹⁾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、一般社会への復帰がしにくい傾向にあると報告している。近年の報告²⁰⁾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。

著者らは終夜睡眠ポリグラフィ (polysomnography : 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²¹⁾。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 stage2が著明に延長し、stage3+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。

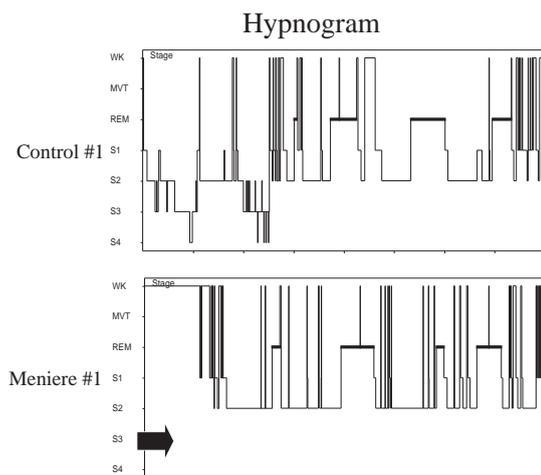


図1. 正常人とメニエール病症例・睡眠脳波の比較
正常人と比べ、メニエール病症例は深睡眠が欠損していることが特徴である。

これまで、メニエール病のストレスに対する精神療法は、有効であることが多く報告されている^{14) - 18)}。しかしながら睡眠動態を解析することにより、睡眠医療から問題を解決しようとする試みは見受けない。著者らが着目したメニエール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、今後の宿題としている。そのような中、病態がある程度解明され、治療効果が認められている睡眠時無呼吸症候群と、多くは内耳への虚血病変によって引き起こされると言われている内耳障害に着目した。著者らはメニエール病と睡眠時無呼吸症候群併発症例を抽出し、治療を行えば内耳障害も改善する、という仮説を立て、経鼻的持続陽圧呼吸療法 (nasal Continuous Positive Airway Pressure : nCPAP) を行ったところ、メニエール病に一定の改善傾向がみられることを報告した^{22), 23)}。

<睡眠時無呼吸症候群はめまいの誘因となるか>

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^{24) - 27)}驚くことにメニエール病患者の年齢分布、また著者らの追跡より得られ

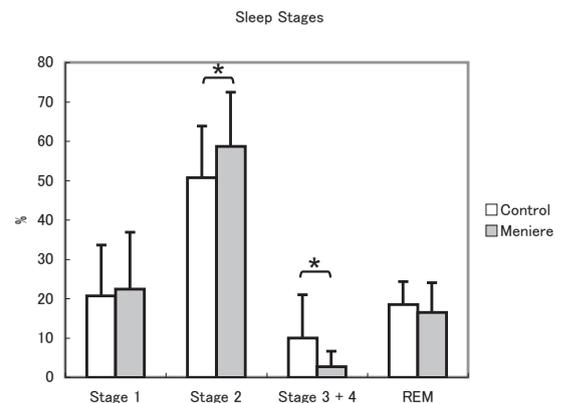


図2. メニエール病患者の睡眠脳波

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、stage3+4が有意に低下していたことが判明した。

た睡眠時無呼吸症候群の合併率は、これにほぼ一致する²¹⁾。よってメニエール病に睡眠時無呼吸症候群が合併してい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、これまでに知られていなかった新たな病態が生じている可能性はある。

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ため²⁸⁾、²⁹⁾、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、これらの薬物が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¹⁴⁾。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^{30) - 35)}。Gortan³⁰⁾は超音波ド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Yazawa³⁴⁾が動物実験でも証明しており、内耳全体の虚血病変を報告している。Friberg³³⁾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年まではみられなかった。Sowerby³⁶⁾はめまい患者に睡眠調査アンケートを行ったところ、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Gallina³⁷⁾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²¹⁾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。Gallina³⁷⁾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が望まれる。

くどのように睡眠治療を行うのか>

睡眠障害を伴うめまい疾患に対し、治療を行う前に注意すべきことがある。めまい患者は不安やうつ傾向のためにベンゾジアゼピン製剤を投薬されていることが多い。ベンゾジアゼピン製剤中期型～長期型は半減期が10時間以上のものがあり、その投与によりサーカディアンリズム障害を引き起こす可能性がある。また、ベンゾジアゼピン製剤の筋弛緩作用により、自覚症状の少ない睡眠時無呼吸症候群が自覚のないままさらに悪化する可能性がある。なによりもベンゾジアゼピン製剤の副作用にめまい、不眠などがあり、投薬中止しない限り症状改善は困難である。投薬中の患者は一度薬物を中止し、睡眠治療計画の再構築が必要である。

日本睡眠学会がウェブ上でガイドライン (<http://www.jssr.jp/data/guideline.html>) を発表した。その治療アルゴリズムの第一は投薬ではなく、症状把握をし、治療の要否判定後、睡眠衛生指導から開始するというものである。薬物投与が必要な場合、第一選択は非ベンゾジアゼピン系睡眠薬から開始し、症状に応じてメラトニン製剤の併用や睡眠薬を変更する。

睡眠の状態を把握するためにEpworth Sleepiness Scale³⁸⁾、Berlin questionnaire³⁹⁾ や Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)⁴⁰⁾ 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。

＜入眠剤のみでめまいが改善した症例＞

男性、65歳。著明な合併症なし。60歳で退職した頃よりふわふわするめまいが生じ、複数医療機関受診するも改善せず、2013年10月4日当施設初診。異常眼振みられず、一連の平衡機能検査でも正常範囲内。睡眠について問診すると、トイレに起きるための中途覚醒が毎晩二度ほどあり、寝付きも悪い。これまで内服した薬物を中止し、エソゾピクロン(2mg) 1錠のみを眼前に投与。

一ヶ月経過した頃の受診でめまい症状がかなり改善した。六ヶ月目に行ったアンケート評価では、睡眠の質を検出するPSQI、不安やうつを検出するHAD (Hospital Anxiety and Depression) で改善がみられ、特にめまい症状を検出するDHI (Dizziness Handicap Inventory) では著明改善し、5年間悩んだめまい症状が改善したことに満足された。さらにPSGにおいて、投薬前に1サイクルしかなかった深睡眠が、投与後、3サイクルに増加したことが判明した(図3)。その後、徐々に薬物を減量し、現在では投薬なしでも症状の再発はない。

めまい症状が不眠症を誘発したのか、またはその逆かは不明である。不眠を改善した結果、めまいが改善することより、めまいが不眠のひとつの症状であることが否めない。両者の関係はさらなる

追跡が必要である。

＜最後に＞

これまで、そして現在でも、めまいのストレスに対して、医療者は多剤のベンゾジアゼピン製剤を投与して来た。近年、これらの薬物はその依存性と副作用により、投与目的とは逆にかえって症状を悪化させ、さらに生命予後にも重大な影響を及ぼすことが報告された⁴⁾。めまい改善のために睡眠医療を考慮される際、まずは今ベンゾジアゼピン製剤が投与されていないか。投与されている場合、その影響によるめまい、睡眠への悪影響を説明し、計画的に離脱して頂くことが必要である。著者らの外来において、ベンゾジアゼピン製剤離脱に成功しただけでめまい症状が軽減した患者が多数存在する。

睡眠薬は第三世代になり、依存性が少ない、副作用が少ない、筋弛緩作用が少ない、中止時にリバウンドが少ない、などのより安全な薬物が次々と発売されている。しかし投薬する前に、まずは患者の睡眠状態を詳細に問診し、薬物に頼らない睡眠衛生指導を行うことが必要である。投薬する際には適切な投薬を行った上、中止する計画を立てる必要がある。

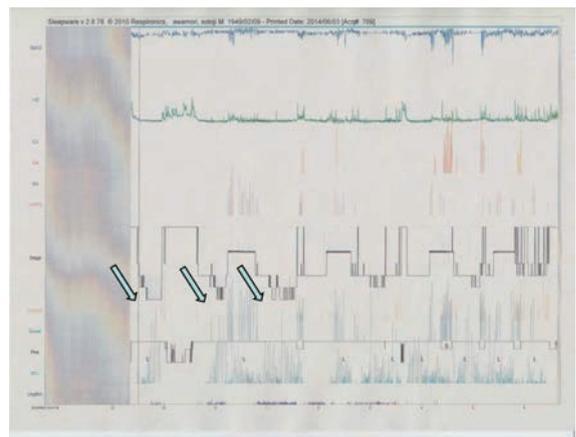
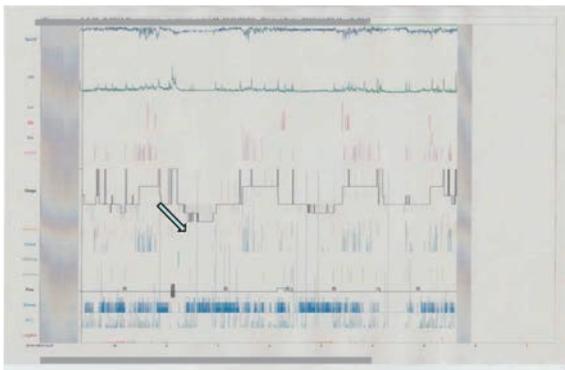


図3. 投薬前(左)と後(右)のPSG

不眠症合併のめまい患者に入眠剤投与したところ、投薬前に1サイクルしかなかった深睡眠が、投与後、3サイクルに増加し、結果的にめまい症状が改善した。

めまいや睡眠障害のように明瞭に改善し難い疾患に対して、漫然と効果の薄い投薬を続けるのではなく、一度環境因子を再検討することにより、生活改善で症状が軽快し患者が満足する場合がある。睡眠医療は日進月歩で進み、今では睡眠動態が容易に可視化することができるようになった。より多くの医療者が睡眠医療に興味を持ち、治療の上で役立てて頂けることを祈っている。

<謝辞>

当施設のめまい・睡眠医療に献身的に従事されている有馬菜千枝医師、蒲谷嘉代子医師、福井文子医師、安東カヨコ技師、中野那津子技師、梅村佳世技師、岡崎 涼研究員、西本敏史研究員に深謝します。

文 献

- Robbins PR, Meyersburg HA, Tanck RH. Interpersonal stress and physical complaints. *J Pers Assess.* 1974;38(6): 578-85.
- Magnusson PA, Nilsson A, Henriksson NG. Psychogenic vertigo within an anxiety frame of reference: an experimental study. *Br J Med Psychol.* 1977;50(2):187-201.
- Vaernes RJ1, Bergan T, Warncke M, et al. European isolation and confinement study. Workload and stress: effects on psychosomatic and psychobiological reaction patterns. *Adv Space Biol Med.* 1993;3:95-120.
- Matsumoto K, Kaku R, Nakagawa K, et al. Private school activities and psychosomatic problems in Japanese children. *Child Psychiatry Hum Dev.* 1975;5(3):161-5.
- NHK放送文化研究所(世論調査部):2010年国民生活時間調査報告書. <https://www.nhk.or.jp/bunken/summary/yoron/lifetime/pdf/110223.pdf>
- Kirby SE, Yardley L. Physical and pshchological triggers for attacks in Ménière's disease: the patient perspecrive. *Psychother Psychosom.* 2012;81:396-398.
- Horner KC, Guieu R, Magnan J, et al. Prolactinoma in some Ménière's patients - Is stress involved? - *Neuropsychopharmacology* 2002;26:135-138.
- Söderman AC, Möller J, Bagger- Sjöbäck D, et al. Stress as a trigger of attacks in Ménière's disease. A case-crossover study. *Laryngoscope* 2004;114:1843-1848.
- Takahashi M, Odagiri K, Sato R, et al. 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.
- Green JD Jr, Verrall A, Gates GA. Quality of life instruments in Ménière's disease. *Laryngoscope* 2007; 117:1622-1628.
- Horner KC, Cazals Y. Stress hormones in Ménière's disease and acoustic neuroma. *Brain Res Bull* 2005;15:1-8.
- 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.
- 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.
- Yardley L, Dibb B, Osborne G. Factors associated with quality of life in Ménière's disease. *Clin Otolaryngol* 2003;28:436-41.
- Stephens D, Kentala E, Varpa K, et al. Positive experiences associated with Ménière's disorder. *Otol Neurotol* 2007;28:982-7.
- Stephens D, Pyykko I, Varpa K, et al. Self-reported effects of Ménière's disease on the individual's life: a qualitative analysis. *Otol Neurotol* 2010;31:335-8.
- Hesse`n-Söderman AC, Bergenius J, Bagger-Sjöbäck D, et al. Factors influencing quality of life in patients with Ménière's disease, identified by a multidimensional approach. *Otol Neurotol* 2001;22:526-33.
- Fowler EP, Zeckel A. Psychosomatic aspects of Ménière's disease. *J Am Med Assoc* 1952;148:1265-8.
- Holgers KM, Finizia C. Health profiles for patients with Ménière's disease. *Noise Health.* 2001;4(13):71-80.
- Stepanski E, Xorick F, Roehrs T, et al. Daytime alertness in patients with chronic insomnia compared with asymptomatic control subjects. *Sleep* 1998;11:54-60.
- Nakayama M, Suzuki M, Inagaki A, et al. Impaired quality

- of sleep in Menière's disease patients. *J Clin Sleep Med* 2010;15:445-449.
22. Nakayama M, Kabaya K. Obstructive sleep apnea syndrome as a novel cause for Meniere's disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 21:503-508, 2013.
 23. Nakayama M, Masuda A, Ando KB, et al. A pilot study on the efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) on the manifestations of Meniere's disease in patients with concomitant obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *J Clin Sleep Med*. 2015 Jun 11. Pii:jc-oo316-14.
 24. Partinen M, Telakivi T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1992; 15:1-4.
 25. Bixler EO, Vgontzas, Lin HM, et al 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.
 26. Bixler EO, Vgontzas, Ten Have T, et al. Effects of age on sleep apnea in men: I prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-148.
 27. Ancoli-Israel S, Coy T. Are breathing disturbances in elderly equivalent to sleep apnea syndrome? *Sleep* 1994;17:77-83.
 28. Takeno K, Shimogori H, Takemoto, et al. The systemic application of diazepam facilitates the reacquisition 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.
 29. Brookes GB. The pharmacological treatment of Menière's disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1996;21:3-11.
 30. Gortan D. Transcranial Doppler sonography in patients with Ménière's disease. *Acta Med Croatica* 2000;54:11-14.
 31. Nakai Y, Masutani H, Moriguchi M, et al. Microvasculature of normal and hydropic labyrinth. *Scanning Microsc*. 1992;6:1097-1103.
 32. Lyon MJ, Wanamaker HH. Blood flow and assessment of capillaries in the aging rat posterior canal crista. *Hear Res*. 1993;67:157-165.
 33. Friberg U, Rask-Andersen H. Vascular occlusion in the endolymphatic sac in Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111:237-245.
 34. Yazawa Y, Kitano H, Suzuki M, et al. Studies of cochlear bleed flow in guinea pigs with endolymphatic hydrops. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1998;60:4-11.
 35. Jang CH, Cho YB, Choi CH, et al. The effect of topically administered latanoprost on the cochlear blood flow and hearing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. In press. 2013.
 36. Sowerby LJ, Rotenberg B, Brine M, et al. Sleep apnea, daytime somnolence, and idiopathic dizziness: a novel association. *Laryngoscope* 2010;120:1274-1278.
 37. Gallina S, Dispenza F, Kulamarva G, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS): effects on the vestibular system. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2010;30:281-284.
 38. Johns MJ. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540-545.
 39. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al: using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131:485-491.
 40. Buysse DJ, Reynolds CRI, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193-213.
 41. Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 2014; 19:348:g1996. doi: 10.1136/bmj.g1996.