

## シリーズ教育講座「原著から今日まで 一代表的疾患の変遷一」

## 5. メニエール病：原著から今日まで

武田 憲昭

## History of Meniere's disease based on Meniere's original publications

Noriaki Takeda

*Department of Otolaryngology, University of Tokushima School of Medicine*

In 1861, Prosper Meniere reported pathological findings consisting of bloody exudate in the semicircular canals of a girl who had died after suffering from vertigo, tinnitus and deafness, suggesting that an inner ear lesion, in addition to cerebral accidents, could cause vertigo. In 1867, Politzer described a similar patient as having "Meniere's disease." In 1938, Yamakawa and Hallpike independently discovered the important pathological findings of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. In 2007, Naganawa visualized endolymphatic hydrops in living patients with Meniere's disease using Gd-enhanced MRI. The further development of MRI technology is expected to yield deeper insights into the pathophysiology of Meniere's disease.

**Key words:** Meniere's disease, endolymphatic hydrops, endolymphatic sac surgery, MRI visualization of endolymphatic hydrops

**Meniereの原著論文**

メニエール病にその名前が冠されている Prosper Meniere は、1799年6月18日生まれのフランス人医師である。1861年の1月、2月、4月、6月、9月に *Gaz. Med. de Paris* に5編の論文を発表し、めまいが内耳病変から発症することを報告した。この5編の論文の英訳が *Acta Otolaryngologica Supplement 162: Meniere's original papers* に掲載されている<sup>1)</sup>。また、この論文の日本語の抄録が「メニエール病」の4~7ページに掲載されている<sup>2)</sup>。有名な少女例を含む5番目の論文(9月)が、その年の1月に Meniere によりフランス医学アカデミーで発表されており、1番目の論文(1月)はその際の討論の内容である

ことから1連の論文と見なして、メニエールの4編の論文と記載されている場合もある。

Meniere が報告した有名な少女例は、ある冬の夜、幌馬車で旅行中に突然のめまい、難聴、嘔吐を発症し、病院に入院するも5日目に死亡した。剖検で中枢神経には異常がなく、三半規管に血性滲出物が充満していた。白血病による内耳出血説と、内耳炎からの髄膜炎説がある。Meniere はめまいの原因として当時、考えられていた脳のうっ血ではなく、Flourens の鳩の内耳破壊実験などから内耳病変からもめまいが発症すると考えるべきであると述べている。

しかし、この Meniere の画期的な論文は、当時のフランス医学アカデミーでは評価されなかった。Meniere は、論文発表の翌年の1862年2月7日に62歳で亡くなった。Meniere の論文の価値を

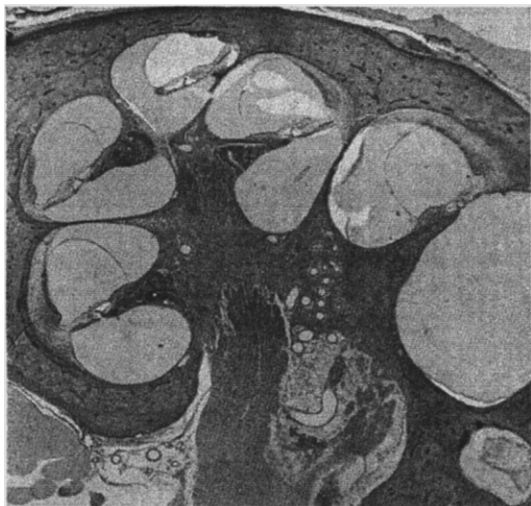


図1 山川が1929年に発表したモルモットの内耳炎に伴う内リンパ水腫。文献4より Springer の許可を得て転載。

まず評価したのは、ウイーン大学の Politzer であった。Poltizer は1867年に内耳出血によるめまい症例を発表し、内耳性めまいをメニエール病 (Meniereschen Krankheitsform) と呼ぶことを提唱した<sup>3)</sup>。その結果、メニエール病という病名が広く世界に普及した。その後、内耳性めまいを総称するメニエール症候群から、難聴と耳鳴を伴う回転性めまいを繰り返すメニエール病が区別されるようになり、1938年の山川、Hallpike によるメニエール病患者における内リンパ水腫の発見に繋がっていった。

#### Wittmaack による内リンパ水腫の発見の原著論文

内リンパ水腫を初めて報告したのは、ハンブルグ大学の Wittmaack である。Wittmaack は1924年に細菌性内耳炎症例の側頭骨病理組織においてライスネル膜の膨隆を認め、この所見を「hydropische Degeneration」や「hydrops labyrinthi」と表記して報告した<sup>4)</sup>。これが内リンパ水腫の最初の報告と思われる。しかし、この論文には側頭骨病理組織写真が掲載されていない。

最初の内リンパ水腫の側頭骨病理組織写真は、Wittmaack のもとに留学していた山川 (強四郎、後の阪大教授、メニエール病の内リンパ水腫を発見) が1929年に報告した。Yamakawa はヒ素によ

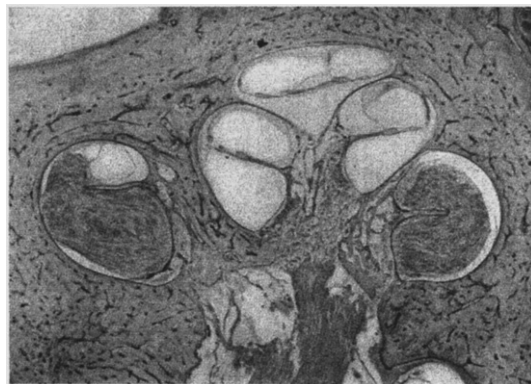


図2 Wittmaack が1930年に発表したヒトの内リンパ水腫。文献5より Springer の許可を得て転載。

る内耳炎により障害されたモルモットの内耳に内リンパ水腫を認め、hydropische Degeneration と記載し、その側頭骨病理組織写真を掲載した<sup>5)</sup>。ライスネル膜の膨隆に加え、内外リンパに炎症細胞や precipitate が認められている (図1)。最初のヒトの内リンパ水腫の側頭骨病理組織写真は、Wittmaack が1930年に報告した<sup>6)</sup>。この症例は、ハンブルグ大学のエッペンドルフ病院の細菌学教授であった Plaut であり、蝸牛の基底回転は neurofibroma で充満し、第2回転と頂回転に hydropische Degeneration を認めた (図2)。hydropische Degeneration は変性性内リンパ水腫 (degenerative hydrops) であり、内耳炎や神経線維腫により内耳が障害された場合に認められる内リンパ水腫の名称と思われる。なお、Plaut の名前は、Plaut-Vincent angina の病名に残っている。

#### 山川、Hallpike によるメニエール病患者における内リンパ水腫の発見の原著論文

1938年に大阪大学の山川<sup>7)</sup>とロンドン大学の Hallpike<sup>8)</sup>が、独立してメニエール病患者の側頭骨病理組織に内リンパ水腫を発見した。Hallpike は、脳外科医の Cairns が Dandy 手術 (第8脳神経切断術) を行った後に死亡したメニエール病患者2例の側頭骨病理組織において、患側耳に内リンパ水腫を認めた。この頃には、Wittmaack が発見した内リンパ水腫が欧米では広く認められていたようで、この論文には endolymphatic hydrops と記載されている。Hallpike は内リンパ圧の上昇

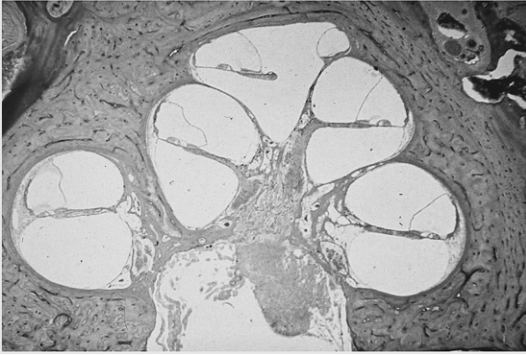


図3 山川が1938年に発見したメニエール病患者の内リンパ水腫（大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室所蔵）

が内耳の虚血を引き起こし、内耳機能が低下することによりメニエール病のめまい発作が引き起こされると考察した。この仮説は、発作時に健側耳向きの麻痺性眼振を認めた1例の病態を説明できるが、発作時に患側耳向きの刺激性眼振を認めたもう1例の病態を説明できない。

山川は、58歳でメニエール病を発症して60歳で肺炎により死亡した大阪大学産婦人科教授の緒方の遺言により側頭骨病理組織検査を行い、患側耳に内リンパ水腫を認めた（図3）。山川は1929年にモルモットの内リンパ水腫を報告していたため、緒方の側頭骨病理組織の異常が内リンパ水腫であることを直ちに理解した。しかし、緒方の内リンパ水腫は変性性内リンパ水腫と大きく異なり、内外リンパに炎症細胞や precipitate を全く認めない非炎症性内リンパ水腫であった。さらに山川は緒方の主治医として、患側耳の低音域の難聴に加えて発作時の患側向きの眼振を認めていたことから、発作時に患側耳が興奮していることを理解していた。そこで山川は、内リンパ水腫による内リンパ圧の亢進が内耳を興奮させ、メニエール病の発作を引き起こしていると考察した。その後、Wittmaackと山川は、この内リンパ水腫を Reizhydrops（興奮性内リンパ水腫, irritative hydrops）と呼んだ。

メニエール病の発作は、1960年代にハーバード大学耳鼻咽喉科教授の Schuknecht により提唱された membrane rupture theory が広く認められている<sup>9)</sup>。すなわち、内リンパ水腫による内リンパ

圧の上昇がライスネル膜の破綻を引き起こし、高  $K^+$  の内リンパが前庭階の外リンパに流入する。その結果、前庭神経の脱分極が生じて刺激性眼振が解発され、それに引き続く前庭神経の過分極により麻痺性眼振が解発される。一方1920年代に Wittmaack は、内耳前庭の感覚上皮が内リンパ圧に反応するというトーンズ説 (tonus theory) を提唱した<sup>10)</sup>。Wittmaack と山川はトーンズ説に基づき、メニエール病の発作期の刺激性眼振を内リンパ水腫による内リンパ圧の上昇が前庭感覚上皮を興奮させたためと考えた。その後トーンズ説は長く忘れ去られていたが、1983年にベルリン大学の Scherer による微小重力下での温度眼振の解発の発見により、再評価が行われるようになった<sup>11)</sup>。

#### 内リンパ嚢開放術の原著論文

メニエール病患者の内耳に内リンパ水腫が発見される以前に、内リンパ圧の亢進が内耳を興奮させてメニエール病の発作を引き起こしていると考えたのはボルドー大学の Portmann である<sup>12)</sup>。1920年代前半に行われた彼の画期的な動物実験に基づいて1926年に内リンパ嚢開放術を行い、1927年に論文で発表した<sup>13)</sup>。この手術は、内耳機能を保存し改善することもできた世界で最初の内耳手術である。しかし、同年の American Otological Society において Portmann の内リンパ嚢開放術は Shambaugh Sr. に厳しく批判され、長く忘れ去られた術式となっていた<sup>14)</sup>。Portmann によると、世界で2番目に内リンパ嚢開放術を行ったのは大阪大学の内藤である。Naito はさまざまな種類の実験的内リンパ水腫を作成したが、特にモルモットの内リンパ嚢を閉塞すると内リンパ水腫が形成されることを発見し、内リンパ嚢に内リンパ吸収能があることを明らかにした<sup>15)</sup>。Naito はこの動物実験に基づき、Portmann の mastoid shunt ではなく subarachnoid shunt の内リンパ嚢開放術を行った<sup>15)</sup>。内藤が内リンパ嚢閉塞により作成した内リンパ水腫は、Retentionshydrops（貯留性内リンパ水腫, retention hydrops）と考えられる。なお、内藤の内リンパ嚢閉塞による内リンパ水腫は1954年に英文論文で発表されており、よく引用される Kimura の1967年の報告<sup>16)</sup> より10年以上も早い。

### 3種類の内リンパ水腫

以上の歴史的経過から、内リンパ水腫としての形態は同じでも、その機能により3種類の内リンパ水腫が存在している可能性がある<sup>17)</sup>。すなわち、障害された内耳に認められて麻痺性眼振を伴う変性性内リンパ水腫、内リンパ圧の上昇によりメニエール病の臨床症状を引き起こして発作の初期には刺激性眼振を伴う刺激性内リンパ水腫、内リンパ圧の上昇がなく眼振を伴わない貯留性内リンパ水腫の3種類である。

#### 今日までの変遷

Politzerが末梢性めまいをメニエール病と名付けたが、その後、Politzerがメニエール症候群の用語も使ったため、混乱が長く続いた。1952年にDixとHallpikeが、メニエール病と区別すべき末梢性めまいとして良性発作性頭位めまい症や前庭神経炎の概念を明らかにした<sup>18)</sup>。これに対して、メニエール病は内リンパ水腫を病態とし、めまい、難聴、耳鳴を主徴とする疾患概念が確立され、メニエール症候群の用語は用いられなくなった。

その後、このメニエール病の疾患概念に基づき、メニエール病の診断基準が提案され、改訂されてきた。まず1972年に、AAOがメニエール病の診断基準を発表した。その後、AAO-HNSによる1985年の改訂を経て、1995年に改訂されたAAO-HNSのメニエール病の診断基準が、長く世界のスタンダードとして用いられてきた<sup>19)</sup>。これまでの側頭骨病理組織学的研究により、AAO-HNSの診断基準によりメニエール病と診断された患者のほとんどの側頭骨に内リンパ水腫が認められたと報告されている<sup>20)</sup>。しかし、内リンパ水腫がメニエール病の全ての臨床症状を引き起こすかについては異論もある。

最近、Naganawaらにより造影MRIによる内リンパ水腫の画像診断が開発され、メニエール病患者の内耳に高頻度で内リンパ水腫が認められることが明らかになった<sup>21)</sup>。メニエール病の病態である内リンパ水腫が生きた患者で確認できるようになった意義は大きい。一方で、メニエール病患者の健側耳やメニエール病以外の耳疾患の患者の内耳にも内リンパ水腫が認められることも明らかになった<sup>22)</sup>。メニエール病を発症させることができるのは刺激性内リンパ水腫であるが、造影

MRIでは変性性内リンパ水腫や貯留性内リンパ水腫と区別できないからかも知れない。

一方、メニエール病が家族性に発症することなどから、メニエール病が遺伝子異常により発症すると考える研究者もいる。事実、原因遺伝子の探索により、メニエール病の原因となる候補遺伝子が報告されている<sup>23)</sup>。最近、Barany Societyからメニエール病の診断基準が提案された。この診断基準の背景には、メニエール病遺伝子異常説があると推定される。内リンパ水腫は遺伝子異常の1つの表現型でメニエール病の病態ではないとの考え方もあるが、遺伝子異常の結果生じた内リンパ水腫がメニエール病の症状を引き起している可能性もある。

#### おわりに

メニエールが内耳性めまいに関する原著論文を発表してから150年以上が過ぎた。Wittmaackがあらかじめ変性性内リンパ水腫を報告していたからこそ、山川はメニエール病患者の側頭骨病理組織に刺激性内リンパ水腫を発見することができた。内藤の貯留性内リンパ水腫の作成は、内リンパ囊開放術に理論的根拠を与えた。最近の造影MRIによる内リンパ水腫画像検査により、生きた患者の内耳の内リンパ水腫を可視化できるようになったが、新たな疑問も生まれた。遺伝子を含む今後のメニエール病研究の発展が期待される。

#### 文 献

- 1) Atkinson M: Meniere's original papers: reprinted with an English translation together with commentaries and biographical sketch. Acta Otolaryngol Suppl: 162, 1961
- 2) 檜 学, 内藤 雋, 大和田健次郎, 他: メニエール病. 医学書院, 東京, 1964
- 3) Politzer A: Uber Lasion des Labyrinthes. Archiv f Ohrenheilkunde 2: 88-99, 1867
- 4) Wittmaack K: Uber die intravitale Entstehung von Kollups- und Degenerationsvorgiingen an den Sinnesendstellen des inneren Ohres. Arch Ohr Nas u Kehlk Heilk 112: 43-52, 1924
- 5) Yamakawa K: Die Wirkung der Arsenigen Saure auf das Ohr. Arch Ohr Nas u Kehlk Heilk 123: 238-296, 1929
- 6) Wittmaack K: Uber den Tonus der Sinne-

- sendstellen des Innenohres. 5. Mitteilung: Die Menieresche Krankheit im Lichte der Tonuslehre. Arch Ohr Nas u Kehlk Heilk 124: 177-198, 1930
- 7) 山川強四郎：メニエール氏症候ヲ呈セシ患者ノ聴器. 日耳鼻 44：2310-2312, 1938
  - 8) Hallpike CS, Cairns H: Observations on the pathology of Meniere's syndrome. J Laryngol Otol 53: 625-655, 1938
  - 9) Schuknecht HF: Meniere's disease: A correlation of symptomatology and pathology. Laryngoscope 73: 651-665, 1963
  - 10) Wittmaack K: Uber den Tonus der Sinnesendstellen des Innenohres. 1. Mitteilung: Tonuszeichen im morphologischen Bilde. Arch Ohr Nas u Kehlk Heilk 114: 278-308, 1926
  - 11) Scherer H, Brandt U, Clarke AH, et al.: European vestibular experiments on the Spacelab-1 mission: 3. Caloric nystagmus in microgravity. Exp Brain Res 64: 255-263, 1986
  - 12) Portmann G, Shambaugh GE, Arenberg IK, et al.: The first inner ear surgery to conserve or improve a sensory hearing loss: a candid discussion of the first 50 years of endolymphatic sac surgery for hydrops with innovator. Rev Laryngol 99: 277-298, 1978
  - 13) Portmann G: Surgical Treatment by opening the saccus endolymphaticus. Arch Otolaryngol 6: 309-319, 1927
  - 14) 文献12の316-319の Discussion に, American Otological Society における Portman の内リンパ嚢解放術の発表に対する質疑応答が記載されている。
  - 15) Yamakawa K, Naito T: The modification of Portmann's operation for Meniere's disease: Yamakawa-Naito operation. Med J Osaka Univ 5: 167-175, 1954
  - 16) Kimura RS: Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig: a study on endolymphatic hydrops. Ann Otol Rhinol Laryngol 76: 664-687, 1967
  - 17) Wittmaack K: Die Oroth- und Pathobiologie des Labyrinthes. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1956
  - 18) Dix MR, Hallpike CS: The pathology, symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. Ann Otol Rhinol Laryngol 61: 987-1016, 1952
  - 19) Committee on Hearing and Equilibrium: Guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg 113: 181-185, 1995
  - 20) Foster CA, Breeze RE: Endolymphatic hydrops in Meniere's disease: cause, consequence, or epiphenomenon? Otol Neurotol 34: 1210-1214, 2013
  - 21) Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, et al.: Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. Laryngoscope 117: 415-420, 2007
  - 22) Pyykkö I, Nakashima T, Yoshida T, et al.: Meniere's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualization of endolymphatic hydrops. BMJ Open 3: e001555, 2013
  - 23) Requena T, Cabrera S, Martín-Sierra C, et al.: Identification of two novel mutations in FAM136 A and DTNA genes in autosomal-dominant familial Meniere's disease. Hum Mol Genet 24: 1119-1126, 2015
- 注：文献 3, 4, 5, 6, 10が掲載されている Archiv f Ohrenheilkunde と Arch Ohr Nas u Kehlk Heilk はそれぞれ Archiv für Ohrenheilkunde と Archiv für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde の略であり, 現在の European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck の前身である。これらのドイツ語の論文は, Springer のホームページから検索して PDF ファイルをダウンロードすることができる。
- 利益相反に該当する事項はない。