

國立交通大學

生物資訊與系統生物研究所

碩士論文

慢性腎臟病患罹患梅尼爾氏症的風險：

台灣健保資料庫研究

**Risk of Meniere's disease among patients with  
chronic kidney disease: a nationwide cohort study in  
Taiwan**

研究生：劉乙念

指導教授：何信瑩 教授

中華民國一百零二年六月

慢性腎臟病患罹患梅尼爾氏症的風險：  
台灣健保資料庫研究

**Risk of Meniere's disease among patients with  
chronic kidney disease: a nationwide cohort study in  
Taiwan**

研究生：劉乙念

Student : Yi-Nian Liu

指導教授：何信瑩

Advisor : Shinn-Ying Ho

國 立 交 通 大 學  
生 物 資 訊 與 系 統 生 物 研 究 所  
碩 士 論 文

A Thesis

Submitted to Department of Bioinformatics and Systems Biology  
College of Bioinformatics and Systems Biology  
National Chiao Tung University  
in partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master in  
Bioinformatics and Systems Biology

June 2013

Hsinchu, Taiwan, Republic of China

中 華 民 國 一 百 零 二 年 六 月

# 慢性腎臟病患罹患梅尼爾氏症的風險： 台灣健保資料庫研究

學生：劉乙念

指導教授：何信瑩

國立交通大學生物資訊學系碩士班

## 摘要

**研究目的：**慢性腎臟病是目前國內十大死因之一，在許多國家發生率都有逐年增加的趨勢，在台灣腎臟病的發生率約有 11.9%，死亡率高達八成，影響著國人的健康、經濟與健保資源。慢性腎臟病引發的併發症相當多，目前已知的併發症有高血壓、心血管疾病、腎性貧血、腎性骨病變、神經病變、感染等，為減低健保醫療資源的浪費與達成預防醫學中提早預防的目標，除了針對慢性腎臟病的危險因子進行預防外，隨之可能引發的高風險疾病的預防也是項重要的工作。根據先前的研究顯示，腎臟與內耳早已存在著許多關聯，但卻沒有研究正式探討慢性腎臟病與梅尼爾氏症之間的風險關係，因此梅尼爾氏症的罹患對於慢性腎臟病病友來說是否存在高風險，在釐清了兩疾病之間的關係後，在治療慢性腎臟病的同時，也助於一併預防梅尼爾氏症的罹患。

**研究方法：**本研究為一縱貫性研究，使用 2000 年到 2010 年全民健康保險研究資料庫的資料進行研究，首先選取 2003 至 2007 年第一次診斷出患有慢性腎臟病且年紀大於 20 歲以上的成人做為實驗組，接著將 2000 至 2010 年沒有慢性腎臟病且與實驗組匹配性別、年紀區間的方式抽取三倍的受試者最為本研究的對照組，每位被包含入的受試者皆往後追蹤三年觀察是否罹患梅尼爾氏症，最後使用卡方檢定、Kaplan-meier、cox 比例風險模型與對數等級檢定對資料進行分析。

**研究結果：**本研究發現有慢性腎臟病的人與沒有慢性腎臟病的病人在經過三年後的追蹤，罹患梅尼爾氏症的比例分別為 0.27% 與 0.16% 且統計上具有顯著差異 ( $p < 0.001$ )。將潛在的危險因子經過校正後，結果顯示有慢性腎臟病的病患在經過三年追蹤後得梅尼爾氏症的風險相較於對照組有 1.58 倍之高 (95 % CI = 1.24 - 2.02) 且達統計上顯著差異 ( $p < 0.001$ )。在本研究中發現性別、年紀、自體免疫疾病中的皮膚炎、類風濕性關節炎、乾燥綜合症以及糖尿病亦為梅尼爾氏症的獨立風險因子。

**結論：**研究結果顯示慢性腎臟病與梅尼爾氏症這兩個疾病之間具有顯著的風險關係，其中又發現對於有慢性腎臟病且年紀大於 40 歲以上有合併症皮膚炎、類風濕性關節炎、乾燥綜合症或糖尿病的女性罹患梅尼爾氏症的風險又更高。

# Risk of Meniere's disease among patients with chronic kidney disease: a nationwide cohort study in Taiwan

Student : Yi-Nian Liu

Advisor : Dr. Shinn-Ying Ho

Department of Bioinformatics and Systems Biology  
National Chiao Tung University

## ABSTRACT

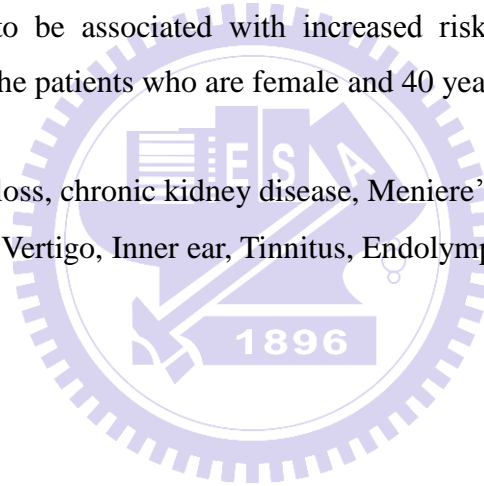
**Purpose :** Chronic kidney disease (CKD) is the ten leading causes of death in Taiwan. In many countries, the incidence has increased year by year. The incidence of kidney disease in Taiwan has about 11.9% and the mortality rate as high as 80%, people who had CKD indirectly affecting the health, the economy and a lot of resource of health insurance. As we know, CKD have many complications such as hypertension, cardiovascular disease, renal anemia, renal bone disease, neuropathy, infection etc. In order to reduce the health insurance waste of medical resources and achieve the goal of preventing early in the field of prevention medicine, directing against the risk factor of CKD to prevent. Furthermore, how to prevent the consequential diseases of CKD is also important. According previous studies revealed, the kidneys and the inner ear have been existed many related. However, there has no formally study to investigate the relationship between CKD and Meniere's disease. Therefore, when we clarified the CKD patients have a high risk to develop Meniere's disease, we not only treated the CKD but also prevented the risk of Meniere's disease at the same time.

**Method :** This is a longitudinal study and used 2000-2010 data from the National Health Insurance Research Database. First, we collected the patients who had over 20 years old and had first diagnosed with CKD in 2003-2007 as our study cohort. Then, our control cohort was randomly selected three age- and gender-matched subjects without CKD. After that, for each individual we follow up for three years form the index date to identify those who subsequently developed Meniere's disease. Finally, the chi-square test, Kaplan-meier, cox proportional hazard model and log-rank test were used to analyze the data.

**Results :** In this study, we compared CKD cohort to control cohort, we found patients with CKD had a higher proportion developed into Meniere's disease (0.27% vs. 0.16%) and both them had a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ). After adjusting for potential confounders, the results showed the hazard ratio of Meniere's disease during the 3-year follow-up period was 1.58 higher for patients with CKD (95% CI = 1.24 – 2.02,  $p < 0.01$ ) compared with the control cohort. In addition, this study also found gender, age, dermatomyositis, rheumatoid arthritis and Sjo"gren syndrome of autoimmune diseases and diabetes was also an independent risk factor of getting Meniere's disease.

**Conclusion :** Our analysis presents that has a significant associated between CKD and increased risk of developing Meniere's disease. Comorbidities of dermatomyositis, rheumatoid arthritis, Sjo"gren syndrome and diabetes in patients with CKD displayed to be associated with increased risk of suffering Meniere's disease, especially for the patients who are female and 40 years of age and older.

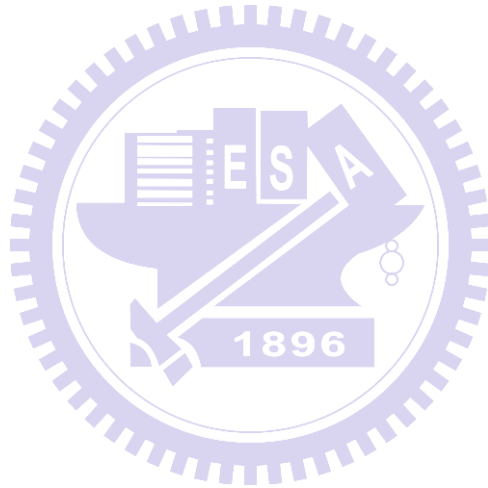
**Key Words :** Hearing loss, chronic kidney disease, Meniere's disease, Renal, Kidney, Hemodialysis, Uremic, Vertigo, Inner ear, Tinnitus, Endolymphatic.



## 誌 謝

感謝何信瑩老師、黃慧玲老師、陳文亮老師、李華錦學長對乙念的指導與關心，在這段期間讓乙念對求學以及研究態度有所成長與改變，感謝何信瑩老師、黃慧玲老師讓乙念學習到實驗室知識的核心應用，感謝健保資料庫的團隊讓乙念學到相關領域的知識，也讓乙念學習到對於團隊合作與獨立研究的區別，在最後的求學期間能夠學習到如何自己獨立完成一個完整的研究。

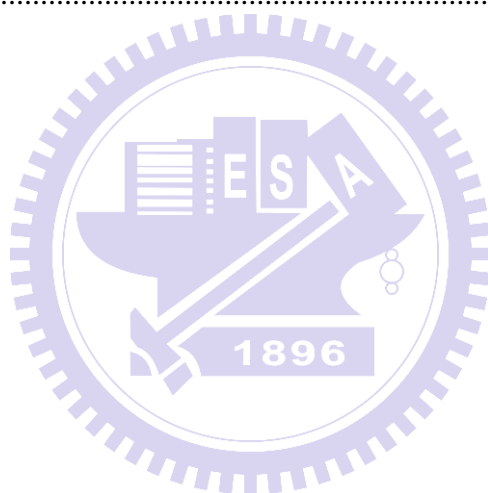
另外，想感謝何信瑩老師與黃慧玲老師讓乙念有對外與醫生接觸的機會，學習、了解不同背景具有的不同思考方式，感謝陳文亮老師對乙念研究態度的叮嚀，以及李華錦學長各方面給乙念的建議與指導，也感謝實驗室所有學長姊、同學以及學弟妹給乙念不管在研究方面的建議、指導、關懷以及陪伴，希望大家一切順利，互相幫忙成長，有緣能夠再相見。



# 目 錄

摘要.....	I
Abstract.....	II
誌謝.....	IV
目錄.....	V
表目錄.....	VII
圖目錄.....	VIII
第一章 緒論 .....	1
1.1 慢性腎臟病 .....	1
1.1.1 慢性腎臟病的常見成因 .....	1
1.1.2 慢性腎臟病的定義與檢查 .....	2
1.1.3 慢性腎臟病的預防與治療 .....	3
1.2 梅尼爾氏症 .....	5
1.2.1 梅尼爾氏症的發病機制與病因學(Pathogenesis and etiology).....	5
1.2.2 梅尼爾氏症的診斷(Diagnosis) .....	7
1.2.3 梅尼爾氏症的治療(Treatment).....	9
1.3 台灣健保資料庫 .....	11
1.4 研究動機與目的 .....	12
1.5 相關研究探討 .....	13
1.5.1 慢性腎臟病的併發症 .....	13
1.5.2 梅尼爾氏症的危險因子 .....	18
1.5.3 內耳疾病與腎病的相關研究 .....	19
1.5.4 慢性腎臟病與梅尼爾氏症的關係連結 .....	25
1.6 參與人員 .....	27
第二章 研究方法 .....	28
2.1 研究資料來源(Data source).....	28
2.2 研究樣本與納入標準(Study sample & inclusion criteria) .....	28
2.3 感興趣的變數(Variables of interest).....	30
2.4 實驗設計流程(Design of experiments process ) .....	32
2.5 統計分析(Statistical analysis) .....	33
2.5.1 描述性統計分析(Descriptive analysis).....	33
2.5.2 推論性統計分析(Inferential analysis) .....	34
第三章 研究結果 .....	37
3.1 實驗組及對照組之社會人口特徵與合併症分佈情形 .....	38
3.2 實驗組與對照組經過三年追蹤後有無罹患梅尼爾氏症之顯著性 .....	42

3.3 實驗組與對照組罹患梅尼爾氏症於各變數之差異 .....	42
3.4 實驗組經過三年追蹤後有無罹患梅尼爾氏症於各變數之差異 .....	47
3.5 慢性腎臟病與潛在因子罹患梅尼爾氏症之校正前後風險比 .....	53
3.6 Meniere's disease free survival curve 之圖形呈現.....	55
第四章 討論 .....	57
4.1 有慢性腎臟病的病患會增加梅尼爾氏症的罹患風險 .....	57
4.2 皮膚炎、類風濕性關節炎、乾燥綜合症與梅尼爾氏症的關係 .....	58
4.3 糖尿病與梅尼爾氏症的關係 .....	59
4.4 年紀及性別對梅尼爾氏症的關係 .....	61
第五章 結論與建議 .....	63
5.1 結論.....	63
5.2 研究限制.....	64
5.3 未來研究方向 .....	65
參考文獻.....	66





## 表目錄

表 1.1 慢性腎臟病定義 .....	2
表 1.2 慢性腎臟病分期表 .....	2
表 1.3 常見之腎臟疾病檢驗項目 .....	3
表 1.4 根據 K-DOQI 所列出的預防腎臟病惡化的最佳方法 .....	4
表 1.5 慢性腎臟病分期治療表 .....	4
表 1.6 國際上之梅尼爾氏症診斷標準 .....	7
表 1.7 臨床上所採取的梅尼爾氏症診斷方式 .....	8
表 1.8 國際上之梅尼爾氏症嚴重程度之分期定義 .....	9
表 1.9 梅尼爾氏症的藥物治療 .....	10
表 1.10 梅尼爾氏症的手術治療 .....	11
表 1.11 慢性腎臟病的併發症 .....	13
表 1.12 梅尼爾氏症的危險因子 .....	18
表 2.1 合併症分類與 ICD-9 編碼統整 .....	31
表 2.2 合併症挑選原因與文獻統整 .....	31
表 2.3 本實驗變數類型 .....	33
表 3.1 實驗組及對照組之社會人口特徵與合併症分佈情形(n = 154,872) .....	39
表 3.2 實驗組與對照組經過三年追蹤後有無罹患梅尼爾氏症之顯著性 .....	42
表 3.3 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組之人口特徵與合併症分佈(n = 285) .....	43
表 3.4 慢性腎臟病患者有無罹患梅尼爾氏症之人口特徵與合併症分佈(n = 38,718) .....	48
表 3.5 慢性腎臟病與潛在因子罹患梅尼爾氏症之校正前後風險比 .....	55

## 圖目錄

圖 1.1 透明的骨迷路內套著膜迷路 .....	6
圖 1.2 牽及耳蝸和球囊的瀰漫性水腫 .....	6
圖 1.3 水分子通過水通道蛋白之示意圖 .....	21
圖 1.4 內耳及感覺神經器官示意圖-在不同的細胞中，水通道蛋白的種類分佈 ...	22
圖 2.1 實驗設計流程圖 .....	33
圖 2.2 存活分析之完整資料及設限資料示意圖 .....	35
圖 3.1 研究結果架構圖 .....	37
圖 3.2 實驗組及對照組之都市化程度分佈情形 .....	40
圖 3.3 實驗組及對照組之居住地區分佈情形 .....	40
圖 3.4 實驗組及對照組之收入分佈情形 .....	40
圖 3.5 實驗組及對照組之合併症分佈情形 .....	41
圖 3.6 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組年紀分佈差異 .....	44
圖 3.7 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組中以十歲為區間之年紀分佈差異 ....	44
圖 3.8 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組性別分佈差異 .....	45
圖 3.9 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組居住都市化程度之分佈差異 .....	45
圖 3.10 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組居住地區之分佈差異 .....	46
圖 3.11 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組收入之分佈差異 .....	46
圖 3.12 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組合併症之分佈差異 .....	47
圖 3.13 慢性腎臟病患有無罹患梅尼爾氏症之年紀分佈差異 .....	49
圖 3.14 慢性腎臟病患有無罹患梅尼爾氏症以十歲為區間之年紀分佈差異 .....	49
圖 3.15 慢性腎臟病患有無罹患梅尼爾氏症之性別分佈差異 .....	50
圖 3.16 慢性腎臟病患有無罹患梅尼爾氏症之居住都市化程度分佈差異 .....	51
圖 3.17 慢性腎臟病患有無罹患梅尼爾氏症之居住地區分佈差異 .....	51
圖 3.18 慢性腎臟病患有無罹患梅尼爾氏症之收入分佈差異 .....	52
圖 3.19 慢性腎臟病患有無罹患梅尼爾氏症之合併症分佈差異 .....	53
圖 3.20 基於 Cox regression model 在經過有潛力的影響因子校正過後，對實驗 組以及對照組畫出 Meniere's disease free survival curve.....	56

# 第一章 緒論

## 1.1 慢性腎臟病

慢性腎臟病(Chronic kidney disease, CKD)是指在數個月或數年中逐漸喪失腎功能的疾病，又稱為慢性腎功能不全及慢性腎衰竭，慢性腎臟病並沒有特定(non-specific)的症狀，所以在初期很難被發現，直到腎功能下降至百分之三十時，各種症狀才會慢慢出現，像是疲倦、噁心、嘔吐、浮腫等，慢性腎臟病也可藉由併發症(complications)來被發現，像是心血管疾病(cardiovascular disease)、貧血(anemia)或是心包炎(pericarditis)等病[1]，因為根據研究發現，大部分的慢性腎臟病友，較多的併發症是心血管疾病，而非腎衰竭相關的合併症。慢性腎臟病對現今來說儼然以為大眾所熟知的一項疾病，在美國慢性腎衰竭的盛行率(prevalence)及發生率(incidence)都相當的高，並呈持續增長的趨勢，慢性腎臟病帶來的不只是隨之而來的併發症、預後不良的問題更對社會帶來高度財力耗費及醫療資源浪費[2]。

### 1.1.1 慢性腎臟病的常見成因

造成慢性腎臟病的原因有很多，在台灣，可以將常見引起慢性腎臟病的成因主要區分為四大類，分別為糖尿病、腎絲球腎炎、腎間質性病變、腎動脈硬化症等四類。

糖尿病腎臟病變(Diabetic nephropathy)為糖尿病患者常見的慢性併發症，更為末期腎臟病最重要的導因，血糖長期超高會使得血中糖分和體內的蛋白質、脂肪結合成異常的代謝產物，造成腎絲球硬化(Glomerulosclerosis)、賀爾蒙分泌失常，進而導致蛋白尿及腎臟病變的發生。腎絲球腎炎是一個總稱，內分為十幾種，最主要為原發性腎絲球腎炎，這在腎絲球腎炎中占多數，原發性腎絲球腎炎目前並不知道原因，有可能為環境因素、輕微感染而成，另外像是藥物的使用或病毒感染所引起的自體免疫失調，使得免疫系統攻擊腎絲球，都可能導致腎功能損害。第三種腎間質性病變，主要為中草藥、重金屬所造成的腎臟病變，上述的有害物質會對腎小管造成破壞，進而腎臟功能減退，臨床上的腎間質性病變病患常有嚴重的貧血症狀，但由於下肢水腫的比例較少，因此常不易使人聯想到腎臟病變，直至病患到了尿毒症的地步而須接受洗腎治療。最後一項腎動脈硬化症最主要是由於長期的高血壓、血管炎等使得腎動脈硬化，造成腎臟血流減少，賀爾蒙分泌失調而導致的腎功能衰退，因此，對於高血壓病患，應該嚴格控制血

壓的高低，並定期檢查腎臟功能，已達早期發現早期治療。除了上述這四類成因外，先天性腎臟病如多囊性腎病、遺傳性腎炎、尿道異常…等都可能造成慢性腎衰竭。

### 1.1.2 慢性腎臟病的定義與檢查

慢性腎臟病定義為經過病理組織學或影像學檢查，進而證實腎臟結構有所異常，尿液或血液檢查發現腎臟功能或腎絲球過濾率(GFR)小於每分鐘 60 毫升 (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)三個月以上者，如表 1.1 由 The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI)所定義，表 1.2 同樣使用了 KDOQI 定義了慢性腎臟病的分期標準，所謂的腎絲球過濾率 (Glomerular Filtration Rate, GFR)是一種衡量腎功能的指標，代表每分鐘有多少水分經過腎絲球過濾，正常的腎絲球過濾率應介於 90~120 (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)。

表 1.1 慢性腎臟病定義

<p>Kidney damage for <math>\geq 3</math> months, as defined by structural or functional abnormalities of the kidney, with or without decreased GFR, that can lead to decreased GFR, manifest by either:</p> <p style="padding-left: 40px;">Pathologic abnormalities; or</p> <p style="padding-left: 40px;">Markers of kidney damage, including abnormalities in the composition of the blood or urine, or abnormalities in imaging tests</p> <p>GFR <math>&lt; 60</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for <math>\geq 3</math> months, with or without kidney damage</p>
--

表 1.2 慢性腎臟病分期表

Stage	Clinical features	GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )
I	<sup>a</sup> Kidney damage with normal or increased GFR	$\geq 90$
II	<sup>a</sup> Kidney damage with a mild decrease in GFR	60–89
III	Moderate decrease in GFR	30–59
IV	Severe decrease in GFR	15–29
V	Kidney failure	$< 15$ or dialysis

<sup>a</sup>Kidney damage = pathologic abnormalities or markers of disease present in the urine, blood or on imaging modalities.

如上所介紹，腎功能一直要下降到剩餘常人的百分之三十才會有噁心、疲乏…等症狀出現，因此大多數人腎臟能力下降卻毫不自知，導致延誤治療，因此，及早了解腎臟功能下降的警訊與定期檢查已成為預防腎臟功能病變發生的首要衛教目標，下表 1.3 列出四種常見的檢查，對腎臟病的罹患層層把關，以盡到及早發現及早治療。

表 1.3 常見之腎臟疾病檢驗項目

篩檢方法	篩檢說明
尿液常規檢查	為腎臟疾病診斷中最重要的檢查，可看出腎小管的濃縮能力、尿液潛血反應、尿糖、尿蛋白、尿膽素、結晶、細菌等，對腎臟及泌尿疾病提供許多診斷線索，再者尿中的紅血球、白血球或紅血球原柱體等腎絲球疾病特徵皆可藉由基本的尿液篩檢發現其中的異常。
抽血檢查	此項檢查主要以血液尿素氮(BUN)和血清肌酸酐(Creatinine, Cr)代表腎臟功能的指數，若兩者數值升高代表腎臟功能變差。
影像學檢查	可經由 x 光之檢查，檢測腎臟外觀，腎結石及相對位置；藉由超音波掃描診斷是否有阻塞性腎臟病變。
腎臟切片檢查	又稱為腎穿刺，常用於診斷原因不明之腎炎或無法解釋的急性腎衰竭，也是許多慢性腎臟病早期診斷的重要方法。

### 1.1.3 慢性腎臟病的預防與治療

了解了可能引發慢性腎臟病的成因與慢性腎臟病如何檢測與定義後，慢性腎臟病的預防與治療就為病友主要關注的重點了，要預防慢性腎臟病的發生，對於原發性疾病，像是糖尿病、高血壓…等，就該積極治療，藥物的使用上更需特別注意避免使用易引發腎毒性的藥物，並須遵從醫生指示服用適當、適合的藥物，避免藥物的濫用，另外，腎絲球數目減少、蛋白尿、高血壓、高蛋白飲食、腎毒性藥物、心血管疾病、貧血、血脂肪異常、抽菸…等都是導致慢性腎臟病惡化的因素，因此，慢性腎臟病患應針對這些因素對生活型態進行改變，像是多運動、少鹽、少油、少糖等飲食控制，身體質量指數(BMI)的維持，多喝水，不憋尿等生活習慣都是預防慢性腎臟病惡化的方法，而尼古丁的使用則會破壞血管內皮細胞，不但會使心血管疾病罹患的風險增加，也是加速惡化腎臟功能的導因，因此戒菸也是預防慢性腎臟病惡化的必要手段，下表 1.4 為根據 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(K-DOQI)列出預防腎臟病惡化的最佳方法。



表 1.4 根據 K-DOQI 所列出的預防腎臟病惡化的最佳方法

(1) 生活型態改變
(2) 良好的血壓控制
(3) 良好的血糖控制
(4) 降低蛋白尿
(5) 低蛋白飲食
(6) 血脂肪控制
(7) 避免腎毒性藥物
(8) 早期轉介腎臟科醫師

治療慢性腎臟病的主要目標是阻止病情往慢性腎衰竭的方向發展，在慢性腎臟病尚未嚴重到末期者，治療原則盡量針對病因、病狀對症下藥，像是血壓的嚴格控管、減少蛋白質的攝取，藥物治療上，血管加壓素轉換抑制劑的使用不但能降低血壓，更有減少尿蛋白及延緩腎功能降低的功效[3, 4]，而血管加壓速受體拮抗劑的使用除了對心血管具良好的保護作用外，對腎臟更有不錯的保護功用[5]，紅血球生成激素用來治療慢性腎臟病患者的貧血症狀，抗生素或抗菌藥物則被用於慢性腎臟病患者免疫功能下降時預防病菌的入侵與感染…等都能減緩腎臟功能的衰退速度。而假若腎臟功能已衰退到了末期，則腎臟病友則須考慮血液透析、腹膜透析等人工透析治療方法或腎臟移植手術進行治療，下表 1.5 以慢性腎臟病的分期方式，整理了不同時期對於慢性腎臟病病友也會有不同治療方式。

表 1.5 慢性腎臟病分期治療表

期別	治療方式
<b>1</b>	腎臟尚有 60% 以上的功能，因此主要目的在於腎臟功能的維持。 1. 健康的飲食和規律的生活作息 2. 積極控制血糖和血壓於正常範圍 3. 腎功能定期檢查，半年追蹤一次
<b>2</b>	
<b>3</b>	腎臟功能已下降到一定程度，因此減緩腎功能進入腎衰竭末期為第三、四期慢性腎臟病友首要目標。 1. 積極配合醫師治療 2. 健康的生活習慣 3. 限制高磷結合劑為預防腎骨性病變的發生 4. 避免喝過多湯汁及鹽份的使用，可以改善水腫的症狀 5. 低蛋白飲食控制 6. 心理調適，積極並主動的配合治療
<b>4</b>	

	7. 腎功能定期檢查，三個月追蹤一次
5	腎無法有效排除體內廢物與代謝水分，須進入透析階段。 1. 使用藥物可改善食慾不振及噁心的症狀 2. 治療貧血，可注射紅血球生成素或鐵劑 3. 預防高血鉀 4. 減少心肺積水 5. 透析或移植的準備 6. 腎功能定期檢查，二至四週追蹤一次

## 1.2 梅尼爾氏症

梅尼爾氏症 (Meniere's disease) 是一種特發性的內耳疾病，常會有暈眩的症狀發生，早期的臨床醫生推測這樣的暈眩出現於中樞神經系統中，與腦中風瘀血 (apoplectic cerebral congestion) 有所關聯 [6]，1861 年法國醫師 Prosper Meniere 首次描述了其複雜的症狀，其主要的臨床表現特徵為反覆發作的旋轉性眩暈 (spontaneous attacks of vertigo)、波動感音神經性聽力損失 (fluctuating sensorineural hearing loss)、耳悶 (aural fullness) 以及耳鳴 (tinnitus)，主要之病理症狀為膜迷路 (membranous labyrinth) 內淋巴積水 (endolymphatic hydrops) [7]。

梅尼爾氏症的發生率在英國每十萬人中有 157 人罹患此病，於瑞典每十萬人中有 46 人罹患此病，在法國每十萬人中則有 7.5 人會罹患此病 [8]，在美國每十萬人中則會有 15 人罹患此病 [9]，在芬蘭每十萬人中更高達 513 人罹患此病 [10]，而與亞洲人同源性較高的日本人患病率十萬人中則有 17 人 [11]；，女性以 1.3:1 的比例微高於男性，好發於 40 歲至 60 歲之間的成年人 [12]，雖然在診斷標準上並未有一致的定義或不準確的推斷而導致部份差距，但大多數的人同意梅尼爾氏症在盛行率上男女比例幾近相等，且主要好發於白種人 [13]。梅尼爾氏症一般發生於單側耳 [14]，須特別注意的是，若單側耳已患有梅尼爾氏症，那麼將來另一側耳將會有 30-50% 的機會罹患梅尼爾氏症。

### 1.2.1 梅尼爾氏症的發病機制與病因學 (Pathogenesis and etiology)

梅尼爾氏症的基本病理特徵為「膜迷路失真」(distortion of the membranous labyrinth)，膜迷路失真的特點為淋巴水腫，是造成震發性眩轉性眩暈常見的原因之一，目前此一發現已得到了許多學者的證實 [15]。

迷路其實就是我們所稱的內耳，內耳是一些埋藏在顛骨岩部 (petrous temporal bones) 裡複雜而彎曲的管道和膜性囊，因其構造複雜，管道盤旋，形同迷宮因此才有此一稱號。內耳迷路外殼質地堅硬，又稱為「骨迷路」(bony labyrinth)；骨迷路中包藏著和他形狀相似的膜迷路，骨迷路與膜迷路之間流動著外淋巴液，

有了外淋巴液的保護，使得嬌嫩的膜迷路不會因為頭部的劇烈活動而有所損傷，膜迷路由內淋巴液所充填，內淋巴液不和外界直接相通，是一封閉的膜性管道。

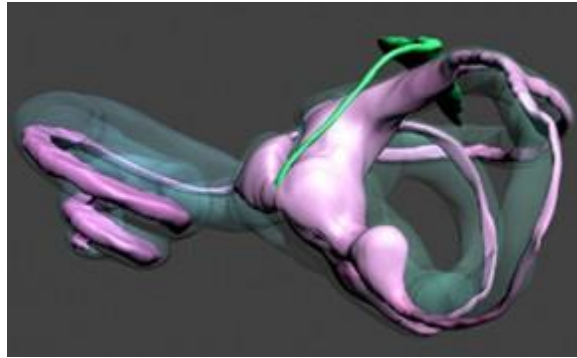


圖 1.1 透明的骨迷路內套著膜迷路。

圖片來源：China Digital Science and Technology Museum。

內淋巴液中含豐富的鉀離子液體，無論是生產過多亦或是無法充分吸收，都可能導致內淋巴水腫[12]，淋巴液是由微血管溢出富含蛋白質的液體，在一般正常的情況下，淋巴液會經由遍部全身的淋巴管流至淋巴結，最後再回到靜脈，達到調節組織液的作用，淋巴系統還有另外的功能-製造抗體對抗外來的感染，具免疫功能，所以當淋巴系統任一環節出問題或感染時，導致身體沒有辦法快速有效的使淋巴液回流，這時就會出現淋巴水腫的情況。其中，中耳炎、耳外傷、耳硬化症、梅毒等也都可能是造成內淋巴水腫的因素之一，當內淋巴液壓增高至一定程度後，就可能使得前庭膜破裂，原先互不相通的內淋巴液與外淋巴液因此產生混合，富含鉀離子的內淋巴液流入富含鈉離子的外淋巴液中，而導致外淋巴液發生鉀中毒，當溶於外淋巴液中的前庭神經接觸到高濃度的鉀離子後而抑制感覺細胞興奮，進而就會出現眩暈、耳鳴與聽力障礙等症狀，而當內淋巴水腫，橫模尚未破裂時，就會產生耳悶的症狀，視為眩暈的前兆。

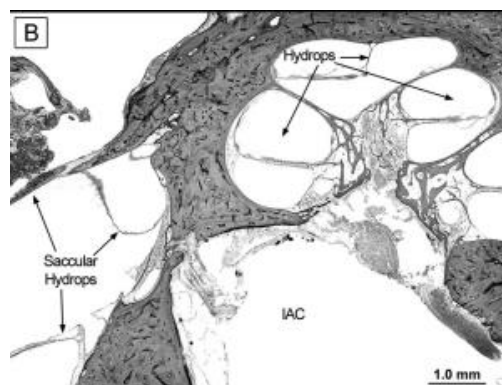


圖 1.2 牽及耳蝸和球囊的瀰漫性水腫 (IAC, internal auditory canal)[16]



在磁共振影像的研究中，發現患有梅尼爾氏症的病患相較於正常人的淋巴引流系統(endolymphatic drainage system)來的較狹窄[17, 18]，這樣的研究結果也反應了梅尼爾氏症病患相較於一般人更易於感染囊性發炎的可能性。

## 1.2.2 梅尼爾氏症的診斷(Diagnosis)

梅尼爾氏症的診斷標準是依據 1995 年美國耳鼻喉頭頸外科學會 (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, AAO-HNS) 作為診斷標準 (表 1.6)[19]。梅尼爾氏症的診斷並不一定要三個典型的症狀都出現才成立，尤其在初期，三個典型的症狀可能並不會同時出現，有研究即顯示 50%的病患同時有眩暈以及聽力喪失，19%的病患只有眩暈而 26%的病患只有聽力喪失的症狀 [20]，但是梅尼爾氏症被完全確診卻是要三項症狀都有出現才成立。

表 1.6 國際上之梅尼爾氏症診斷標準

Diagnostic criteria for Ménière's disease, 1995 Committee on Hearing and Equilibrium, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery	
Certain MD*	Definite MD*, plus histopathologic confirmation
Definite MD*	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Two or more definitive spontaneous episodes of vertigo 20 minutes or longer.</li> <li>2. Audiometrically documented hearing loss on at least one occasion</li> <li>3. Tinnitus or aural fullness in the treated ear</li> <li>4. Other causes excluded</li> </ol>
Probable MD*	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. One definitive episode of vertigo</li> <li>2. Audiometrically documented hearing loss on at least one occasion</li> <li>3. Tinnitus or aural fullness in the treated ear</li> <li>4. Other causes excluded</li> </ol>
Possible MD*	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Episodic vertigo of the Ménière type without documented hearing loss, or</li> <li>2. Sensorineural hearing loss, fluctuating or fixed, with dysequilibrium, but without definitive episodes</li> <li>3. Other causes excluded</li> </ol>

現今對於梅尼爾氏症尚無任何一種醫學檢察能夠確定診斷，目前臨床上所採取的檢查方式如下表 1.7 所顯示，而對於梅尼爾氏症的嚴重程度分期則同樣使用 1995 年美國耳鼻喉頭頸外科學會（American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, AAO-HNS）作為診斷標準[19]，如下表 1.8 所示。

表 1.7 臨床上所採取的梅尼爾氏症診斷方式

檢查項目	作用
純音聽力檢查 (Pure tone audiometry, PTA)	是為了找出受測者在聽取語言主要分佈的頻率範圍中所能聽到最小聲音的音量，此檢查方式可以顯示感音性神經聽力的損失，利用低、中、高頻聽力損失呈現聽力升降變化的圖形。檢查的儀器通常是電子聽力檢查器，它可以穩定的產出聲音，頻率範圍為：125 Hz、250 Hz、500 Hz、1000 Hz、2000 Hz、3000 Hz、4000 Hz、6000 Hz、8000 Hz。音量範圍為：-10 分貝至 110 分貝。
言語聽力檢查 (Speech discrimination scores)	人耳最主要的用意在於能夠聽懂言語，從而交流訊息，因此聽力中更重要的一項檢查是言語的辨識能力，假若言語辨別分數低於 50%，顯示言語辨別率下降。
音響衰退試驗 (Tone decay test)	目的為檢測中耳腔的壓力，若為陽性顯示有不正常的音量適應現象。
聲微增敏感指數檢查 (SISI)	測試受試者 20dB 連續聲信號中出現的為若強度變化 (1dB) 的敏感度，陽性，顯示有響音重振的現象。
聽性腦幹反應聽力檢查 (Auditory brainstem response)	可與其他聽力學檢查作結合，用來鑑別聽力損失的性質，最常用來檢測有無耳蝸後病變，通常以 v 波的閾值作為腦幹電反應聽閾，若波形正常，可排除耳蝸後病變的可能性。
眼振圖檢查 (Electronystagmography, ENG)	利用眼球角膜網膜間之電位差會因眼球轉動而改變的原理，將眼振記錄下來。
甘油試驗 (Glycerol dehydration test)	甘油的利用可造成血液暫時性高漲，引起內淋巴液外滲，導致脫水、減壓，使內淋巴水腫得到改善。
耳蝸電位圖 (Electrocochleography)	顯示加重電位與動作電位振幅的比值。
前庭誘發肌性電位 (Vestibular evoked myogenic potential,	研究顯示有 54% 的病患對於前庭誘發肌性電位沒有反應，因此可以使用此特性對患有梅尼爾氏症的病患進行檢測。

表 1.8 國際上之梅尼爾氏症嚴重程度之分期定義

Staging of definite and certain Ménière's disease	
Stage	Four-tone average (dB)*
1	≤25
2	26-40
3	41-70
4	>70

\*Average of pure tone thresholds at 500, 1000, 2000, and 3000 Hz.

### 1.2.3 梅尼爾氏症的治療(Treatment)

梅尼爾氏症現今並無方法可以有效治癒，目前對於梅尼爾氏症的治療方法是直接減少梅尼爾氏症相關的症狀發生，包括停止眩暈、耳鳴，並扭轉聽力損失等症狀，然而，也有研究提出長期聽力障礙的病患似乎並不適合這些特定的醫療治療[21]。以往大多數對於梅尼爾氏疾病的治療研究上，多半以最令病患苦惱的眩暈為主。對於梅尼爾氏症的眩暈治療方法主要在於直接減少淋巴液的產生與積累，另外，鹽分使用上的限制與利尿劑的使用也被多數人認為是治療梅尼爾氏症最好的藥物方法[22]，這些治療方式，有報告指出能夠控制梅尼爾氏症中 58% 的眩暈以及 69% 的聽力問題[23]，但也有採用雙盲試驗的研究指出利尿劑的使用對於梅尼爾氏症的病患治療並無顯著影響[24]，因此利尿劑的使用效果仍存有疑問，而口服或通過鼓室內注射類固醇的治療方法，也被用來管理梅尼爾氏症的聽覺與前庭問題[25-27]，儘管有這些藥物的治療，眩暈的症狀在梅尼爾氏症的病患中有 10% 的病人仍會反覆存在[28, 29]。

大部分的梅尼爾氏症病患，可以經由藥物及飲食的控制進而改善暈眩的難纏症狀，但是小部份約 10% 至 20% 的病患必須藉由手術進行治療。前庭神經切斷術(vestibular neurectomy)可以通過中顱窩(middle cranial fossa)或後顱窩(posterior cranial fossa)的路徑進入內聽道將上下前庭神經切除，這項手術方法可有效控制 90% 有眩暈症狀的梅尼爾氏症病患[30]，這項手術病患的潛在併發症雖然少見，但也存在，像是聽力損失、面部神經麻痺、腦脊髓液外漏、頭痛...等，此項手術方法既可保留聽力，又可控制眩暈的不適症狀，對於因單側前庭功能不全，但仍有可用聽力的頑強性眩暈患者，此治療方法已成為廣為接受的手術方式，特別需要注意的地方在於切除前庭神經時須十分準確，若醫生經驗不足，病患的高頻聽力很容易被傷到。

手術縱然是個好的治療方法，但是年紀大的病患往往不能夠承受手術所帶來

的疼痛及可能引發併發症的風險，因此「胺基配醣體」的慶大霉素(gentamycin)所產生的耳毒性副作用即因此被耳鼻喉科的醫生應用來治療梅尼爾氏症耳引起的頑固性眩暈症，慶大霉素這種抗生素能夠治療梅尼爾氏症的眩暈主要因為，它可以破壞耳蝸內部聽覺以及平衡的神經細胞，雖然胺基配醣體的使用可以控制大部分因梅尼爾氏症所引起的眩暈症狀，但導致感音性聽力損失的比例確也令人無法接受的高[31]，其後對於慶大霉素藥劑的使用數量及頻率的減少，有研究顯示出可將眩暈控制在 70 至 90%，且發生感音性聽力損失的比例也有減少的情況[32]。

梅尼爾氏症的治療主要以藥物及手術為主，下表 1.9 整理了梅尼爾氏症的相關藥物治療以及表 1.10 的手術治療方法，而對於梅尼爾氏症的病患生活及飲食上的須知，咖啡、濃茶、菸、酒、巧克力和太鹹的食物都是病患要盡量避免的，這些飲食上的控制最主要目的是為了避免身體內血液及體液變動而影響內耳的淋巴水腫，進而加重內耳的不平衡；在生活調養上應該要注意壓力的適當釋放以及睡眠不足的情況，這是由於臨床上發現有眩暈症狀的病患常會伴隨著睡眠障礙的高發生率，因此失眠問題的改善，也是治療眩暈症狀的首要要件。

表 1.9 梅尼爾氏症的藥物治療

藥物治療	作用	優點	缺點
限鹽、利尿劑	預防眩暈發作，屬預防性藥物。	利尿劑中的 Chlorothiazide，預防眩暈反覆發作最為有效。	Chlorothiazid 須持續用藥 4 個月才能看見功效。
血管擴張劑	預防暈眩用，亦屬於預防性藥物。	Betahistine 可有效預防梅尼爾氏症的眩暈發作。	一般建議 Betahistine 須持續服用 3 個月。
抗暈藥	使眩暈及嘔吐獲得控制，控制性藥物。	急性發作時能有效控制，包含抗組織胺 (Meclizine、Cinnarizine) 或 Valium 之類的輕微鎮定劑。	
抗焦慮藥、抗憂鬱藥、安眠藥	幫助眩暈症狀的改善，屬控制性藥物。	眩暈病患通常伴有焦慮、憂鬱、失眠等症狀，適當控制這些症狀，有助眩暈症狀的改善，屬控制性藥物。	



表 1.10 梅尼爾氏症的手術治療

手術治療	作用	優點	缺點
內淋巴囊減壓手術	主要目的為將內耳積水引流至內耳的乳突內，患者的聽力會因積水減少而改善，屬保守性手術。	可保留聽力。	效果仍相當有爭議，有 15% 至 35% 的病患仍會發生暈眩，眩暈症狀控制仍不理想。
內耳全切除術	用於聽力已不堪使用且眩暈狀況難以改善的病患上，有經耳道切除或經乳突移除前庭系統兩種，破壞性手術。	能有效控制病患眩暈的不適症狀。	患者聽力功能會完全喪失。
前庭神經切除術	對只有單側前庭功能不全，卻仍保有可用聽力的眩暈患者，採中顱窩、迷路後或是乙狀竇後路徑進入內聽道將上下前庭神經切除，屬破壞性手術。	能有效控制眩暈的不適感，且仍可保留聽力。	手術需十分精準，否則易傷及高頻聽力，困難度與危險度較高。

### 1.3 台灣健保資料庫

台灣健保資料庫目前納保率達 99% 的台灣人口，為一單支付系統，提供台灣民眾醫療上的資助，透過專家與特約之醫事設施委員會的認證註冊[33]，因此許多研究皆使用具代表性的台灣健保資料庫進行實證與研究，疾病與用藥之間的風險關係亦呈許多研究探討的重點[34-36]，在醫藥、公共衛生、流行病學[35-38]與生物[39, 40]之間的研究亦非常豐富。

台灣健保資料庫主要存放所有承保人的就診紀錄，在高達 99% 納保率的情況下，如此龐大的就診紀錄資料必須予以數位化而儲存於電腦中。衛生署建立健保資料庫之初，使用 A-code 記錄疾病以利病例電子化，直到西元 2000 年起，全面改用 ICD-9CM 記錄疾病於健保資料庫中，ICD-9CM 的使用涵蓋了健保資料庫約 15 年的資料(直至西元 2012)，因此 ICD-9CM 的了解在本研究中也相對重要。

ICD 全名為” The International Classification of Diseases” ，由聯合國世界衛生組織創立，其分類方式主要依據四個主要特徵，即病因、部位、病理以及臨床表現。ICD 使得疾病名稱標準化、格式化，並成為國際間電子病例記錄之主流，充分達到最大範圍的共享且更利於管理，不管在研究醫學、流行病學等領域來說，都相當方便。

## 1.4 研究動機與目的

慢性腎臟病 Chronic kidney disease[41-43]（包括腎炎、腎症候群及腎變性病）是目前國內十大死因之一，在許多發展中、已發展國家其發生率都有逐年增加的趨勢[42, 44]，有研究指出，台灣目前的慢性腎臟病發生率約為 11.9%，且死亡率約有八成之高[45]，這項數據讓我們了解到慢性腎臟病對國人健康影響的重要性。

在臨床上常發現腎臟病友伴有頭暈、聽力損失等症狀。以聽力損失為例，腎臟疾病與聽力損失這兩個疾病會有所連結，很可能是因為腎臟組織與內耳在結構與功能上都很相似，另外，腎衰竭的患者由於體內毒素不易排除，導致這些毒素傷害神經，相對的內耳神經也一併受到牽連也是因素之一，另一個可能是腎臟疾病與聽力喪失都擁有共同的危險因子，如高血壓、糖尿病、年齡增長…等，這些因素可以增加腎臟疾病的發生，同時也會提高聽力喪失的風險。仔細查詢後發現內耳與腎臟之間相關的研究探討並非不常見，而在一般人常見的耳疾病中，腎臟病友也不會少，甚至有更多、更高罹患的可能性，然而與腎臟病友常伴隨的頭暈、聽力損失等症狀相似的梅尼爾氏症卻沒有一篇研究提出探討。從梅尼爾氏症的角度來看，會發現導致梅尼爾氏症罹患的疾病、因素有許多，像是各種細菌感染（細菌、病毒等）、損傷（包括機械性損傷或聲損傷）、耳硬化症、梅毒、遺傳因素、過敏、白血病或自身免疫疾病等，然而已為國病的慢性腎臟病卻尚未有研究證實是否亦是梅尼爾氏症的風險因素之一，上述的種種原因引發我研究慢性腎臟病與梅尼爾氏症風險的動機。

本研究目標是希望能夠證實慢性腎臟病與梅尼爾氏症之間的風險關係，當證實了慢性腎臟病患相較於沒有慢性腎臟病的病患確實有較高的風險罹患梅尼爾氏症後，我們可以及早預防梅尼爾氏症的發生，減少腎臟病友須承受梅尼爾氏症所帶來的嚴重眩暈、感音性聽力損失、耳鳴…等症狀的困擾也是本研究最大的目的。

## 1.5 相關研究探討

### 1.5.1 慢性腎臟病的併發症

併發症是指一種疾病在進展過程中引起另一種疾病或癥狀的發生，或也可以說是在診療護理過程中，病人由患一種疾病合併發生了與另一種疾病有關的一種或多種疾病，這樣的癥狀是與前者有所關聯、具有因果關係的，在欲研究慢性腎臟病與梅尼爾氏症之間是否具有關係時，本研究在相關文獻蒐集上，也必須考慮到是否有研究已探討過慢性腎臟病與梅尼爾氏症之間的(風險)關係，因此下表列出慢性腎臟病已探討發表過的併發症相關文獻整理，以利本研究在探討慢性腎臟病與梅尼爾氏症之間的關係時的參考與完整性。

表 1.11 慢性腎臟病的併發症

年份	標題	併發症
2013	<i>Gastrointestinal Complications in Patients with Chronic Kidney Disease-A 5-Year Retrospective Study from a Tertiary Referral Center</i>	High urea level : upper GI symptoms -mostly show erosive gastritis(糜爛性胃炎), ulcerative esophagitis(潰瘍性食管炎), and duodenitis(十二指腸炎) Renal allograft : infections and drug-related toxicity in the colon(結腸)
2012	<i>Venous Thromboembolism Yet Another Cardiovascular Complication of Chronic Kidney Disease?</i>	Venous Thromboembolism (靜脈血栓栓塞)
2012	<i>Magnesium Homeostasis and Metabolic Complications in Elderly Adults with Chronic Kidney Disease</i>	Magnesium Homeostasis(鎂的體內平衡) and Metabolic
2012	<i>The prevalence and detection of chronic kidney disease (CKD)-related metabolic complications as a function of estimated glomerular filtration rate in the oldest old</i>	Metabolic

2012	<i>Metabolic Complications in Elderly Adults with Chronic Kidney Disease</i>	Metabolic
2011	<i>Cardiovascular complications in children with chronic kidney disease</i>	Cardiovascular
2011	<i>Aging and antihypertensive medication-related complications in the chronic kidney disease patient</i>	Hyperkalemia(高鉀血症), AKI(acute kidney injury), and orthostatic hypotension(體位性低血壓)
2011	<i>Identification and Management of Chronic Kidney Disease Complications by Internal Medicine Residents: A National Survey</i>	Anemia、bone disease、coronary artery disease
2011	<i>COMPLICATIONS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) BY LEVEL OF ALBUMINURIA AND PROTEINURIA IN THE IRBESARTAN IN DIABETIC NEPHROPATHY TRIAL (IDNT)</i>	DIABETIC NEPHROPATHY
2011	<i>Decrease in Reduced-Form Albumin Among Chronic Kidney Disease Patients: New Insights in Cardiovascular Complications</i>	Cardiovascular
2010	<i>Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease</i>	Neuropsychiatric(神經精神)
2010	<i>Overestimated Renal Function and Delayed Detection of 'Masked' Chronic Kidney Disease by Aldosterone Excess: A Lesson from a Case of Primary Aldosteronism with Cardiorenal Complications.</i>	Cardiorenal (心腎)
2010	<i>Prevalence and complications of chronic kidney disease in paediatric renal transplantation: a K/DOQI perspective</i>	Albuminuria , anaemia, acidosis(酸中毒), hyperparathyroidism (甲狀旁腺機能亢進), hypoalbuminaemia (低白蛋白血症), hyperphosphataemia(高磷血



		症) ,hypocalcaemia(低鈣血症), hypertension
2010	<i>Immune Mechanisms Involved in Cardiovascular Complications of Chronic Kidney Disease</i>	Chronic inflammation
2009	<i>Bleeding and Ischemic Complications in Patients With Acute Coronary Syndromes and Chronic Kidney Disease in Relation to Different Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors: Analysis From the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) Trial</i>	Bleeding and Ischemic
2009	<i>Neurological complications of chronic kidney disease</i>	Neurological
2009	<b>COMPARISON BETWEEN CHRONIC KIDNEY DISEASE AND METABOLIC SYNDROME COMPLICATED WITH HYPERTENSION FOR CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS</b>	<b>HYPERTENSION FOR CARDIOVASCULAR</b>
2009	<i>Impact of Chronic Kidney Disease on Major Bleeding Complications and Mortality in Patients With Indication for Oral Anticoagulation Undergoing Coronary Stenting</i>	Oral Anticoagulation Undergoing Coronary Stenting(口服抗凝接受冠狀動脈支架置入術) : Bleeding
2009	<i>Clinical guidelines on identification, management and complications of chronic kidney disease</i>	Anemia and renal osteodystrophy(腎性骨病)
2008	<i>Managing the cardiovascular complications of chronic kidney disease</i>	cardiovascular
2008	<i>Screening for Chronic Kidney Disease Complications in US Adults: Racial Implications of a Single GFR</i>	Metabolic

	<i>Threshold</i>	
2008	<i>Chronic kidney disease and its complications</i>	Cardiovascular disease, hyperlipidemia, anemia, and metabolic bone disease
2008	<i>Complications of chronic kidney disease in children post-renal transplantation - A single center experience</i>	Hypertension, hypercholesterolemia(高膽固醇血症), bone disease, and anemia
2008	<i>Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease</i>	Cardiovascular
2007	<i>Increased TNF alpha levels in patients with chronic kidney disease are associated with an increased prevalence of atherosclerotic complications</i>	Atherosclerotic (動脈粥樣硬化)
2006	<i>Treatment of chronic kidney disease-mineral bone disorder and vascular complications</i>	mineral bone disorder and vascular
2006	<i>Glycemic control predicts diabetic extrarenal microvascular complications but not renal survival in patients with moderate to severe chronic kidney disease</i>	Diabetic extrarenal microvascular
2006	<i>Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI</i>	Hypertension, anemia, proteinuria, and metabolic bone disease
2006	<i>Infectious complications in patients with chronic kidney disease</i>	Infectious
2006	<i>Infectious complications in chronic kidney disease</i>	Preventive vaccination rates for influenza, pneumonia, and pneumococcal pneumonia; hospitalization rates for pneumonia, sepsis/bacteremia, and urinary tract infections
2006	<i>Carotid atherosclerosis is a good predictor of cardiovascular complications and all cause mortality</i>	Cardiovascular-Carotid atherosclerosis (頸動脈粥樣硬化)

	<i>in chronic kidney disease (CKD)</i>	
2005	<i>Complications of chronic kidney disease - A close look at renal osteodystrophy, nutritional disturbances, and inflammation.</i>	Renal osteodystrophy(骨性病), nutritional disturbances(營養障礙), and inflammation
2005	<i>Complications of chronic kidney disease: Anemia, mineral metabolism, and cardiovascular disease</i>	Anemia, mineral metabolism, and cardiovascular disease
2004	<i>Epidemiology and prevention of cardiovascular complication in chronic kidney disease patients</i>	Cardiovascular
2003	<i>Cardiovascular complications in chronic kidney disease</i>	Cardiovascular
2003	<i>Chronic kidney disease as a risk factor for bleeding complications after coronary artery bypass surgery</i>	Bleeding complications after coronary artery bypass(繞道) surgery
2002	<i>Systemic complications of chronic kidney disease - Pinpointing clinical manifestations and best management</i>	Systemic complications

本研究綜合統整了至今為止標題所提到有關慢性腎臟病與併發症的相關文獻，發現慢性腎臟病至今所提到的併發症以心血管疾病為文獻探討大宗，接著貧血、骨疾病居第二，感染、手術後出血與神經疾病、發炎位居第三，剩下的像是胃腸疾病、糖尿病相關疾病、營養障礙、酸中毒、甲狀旁腺機能亢進、低白蛋白血症、高磷血症、低鈣血症、高膽固醇血症、系統性疾病都有文獻探討提及，這些文獻探討的慢性腎臟病併發症大多為大眾所注意的慢性腎臟病併發疾病，當然更細部對於慢性腎臟病的併發症或是探討慢性腎臟病有可能引發的疾病整理尚不全面，然而對於本研究欲探討的主題-慢性腎臟病與梅尼爾氏症相關研究的文獻探討，本研究的文獻蒐集算是做得非常足夠。

## 1.5.2 梅尼爾氏症的危險因子

假使在疾病發生前，我們可以清楚了解該疾病的危險因子，加以注意並進一步採取預防措施，便可以減少該疾病的發生，在本研究中，欲探討慢性腎臟病的罹患是否會引發梅尼爾氏症的風險，在這樣的假設下，慢性腎臟病就為梅尼爾氏症的危險因子，欲開始本研究，首先梅尼爾氏症的危險因子有哪些就是必須被了解的，因此，表 1.12 整理了相關提及到梅尼爾氏症危險因子的文獻列於其下，除了 2008 年發表的文獻所提到的因子為降低風險的因子外，其餘的為目前文獻提及的梅尼爾氏症的風險因子，透過這些文獻的整理，我們可以發現，慢性腎臟病尚未被發表且探究，因此更加深本研究的探討動機。

表 1.12 梅尼爾氏症的危險因子

年份	標題	危險因子	是否予以證明
2013	<i>Polymorphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease.</i>	Genes : caveolin 1 (Cav1; rs3840634) 、nitric oxide synthase 3 (NOS3; rs1799983)	Yes, Calculated odds ratios
2013	<i>Association Between Polymorphisms in Genes Encoding Methylenetetrahydrofolate Reductase and the Risk of Ménière's Disease.</i>	Genes : methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms (C677T and A1298C)	Yes, Calculated odds ratios
2012	<i>A replication study on proposed candidate genes in Meniere's disease, and a review of the current status of genetic studies</i>	Genes : AQP2, KCNE1, KCNE3, HCFC1, COCH, and ADD1	Review
2012	<i>Is allergy related to Meniere's disease?</i>	Allergy	Review
2012	<i>Ménière's disease might be an autoimmune condition?</i>	viral infection 、immune system-mediated mechanisms	Systematic review
2010	<i>Salt and cancer</i>	Salt	Mention about

			that
2008	<i>Sequence variants in host cell factor C1 are associated with Ménière's disease.</i>	minor allele(reduced risk)	Yes, Calculated odds ratios
2007	<i>Understanding Ménière's disease I: causes and diagnosis.</i>	Possible causes include noise pollution, viral infections or biological factors such as slight abnormalities of the bones around the middle ear	Mention about that
1995	<i>Clinical survey of Meniere's disease: 574 cases</i>	internal diseases (e.g. hypotonia, hyperlipidemia, diabetes mellitus), allergy or an affection of the paranasal sinuses	Mention about that
1995	<i>Epidemiological study of severe cases of Menière's disease in Japan</i>	otitis media	statistically different
1990-1991	<i>Pathogenesis of Ménière's disease.</i>	Syphilis, fractures of the temporal bone, otosclerosis, and preceding chronic otitis media, multifactorial inheritance, autoimmune reactions and viral inflammation	Mention about that

### 1.5.3 內耳疾病與腎病的相關研究

耳朵(ear)及腎臟(kidney)雖是兩個從外觀表面上看起來相差甚遠的器官，但耳朵及腎臟之間相關的研究並非不常見，也並非沒有人進行探討，其實在臨床案件上亦可看到許多患有腎臟疾病及需要洗腎的洗腎病友常會有頭暈、無法平衡、耳朵隆隆響…等不舒服的感覺，更甚者還有可能造成聽力損失的情況。腎臟疾病的罹患時常帶動著全身的變化，事實上這兩個看似相差甚遠的器官，透過各種媒介兩者的關係並不如想像中遙遠，下面我們列出了六點與這兩個器官有所關聯的文獻整理。

1. 擁有共同抗原的腎臟與耳蝸
2. 腎病與聽力障礙擁有共同的基因或蛋白
3. 水通道蛋白在腎臟與內耳中扮演的角色
4. 藥物使用所造成的腎毒性與耳毒性
5. 腎功能衰竭引發的尿毒症神經病變與聽力障礙
6. 血液透析與耳症狀的關聯

### 1. 擁有共同抗原的腎臟與耳蝸

在解剖學上，耳朵和腎臟具有相似的超微結構(ultra-structural level)，而在生理機制上，耳朵和腎臟有使體液和電解質平衡的功用，這些常見的功用也反應於藥理作用上。腎臟與聽力缺陷(hearing defects)的先天性綜合症已被大量調查，為了在共同的發病機制中找出一個單一的致病程序。因此 Quick 等人(1973)為了找出腎臟與外側耳蝸壁(lateral cochlear wall)可能存在的共同抗原(shared antigenicity)，使用了免疫組織化學法(immunocytochemistry and immunohistochemistry)，此種方法在抗體上結合了螢光或可呈色的化學物質，利用抗原與抗體間具有專一特性的結合反應來檢測細胞或組織中是否有目標抗原的存在，其法不只可用來測知抗原的表現量，抗原所表現的位置亦可一併被觀察到。以大鼠(rat)及豚鼠(guinea pig)作為實驗研究動物，抗大鼠血清及抗豚鼠血清則分別由山羊(goat)與兔子(rabbit)產生，為了產生血清，標本的血管紋(stria vascularis)由耳蝸解剖而來，使用直接(direct)或間接(indirect)的螢光染色方法及光組織學(light microscopy)，透過多種方法，最後發現了耳蝸及腎臟具有非常相似的共同抗原(shared antigenicity)，甚至透過實驗證明了上皮成分中具有非常相似的抗原[46]。

### 2. 腎病與聽力障礙擁有共同的基因或蛋白

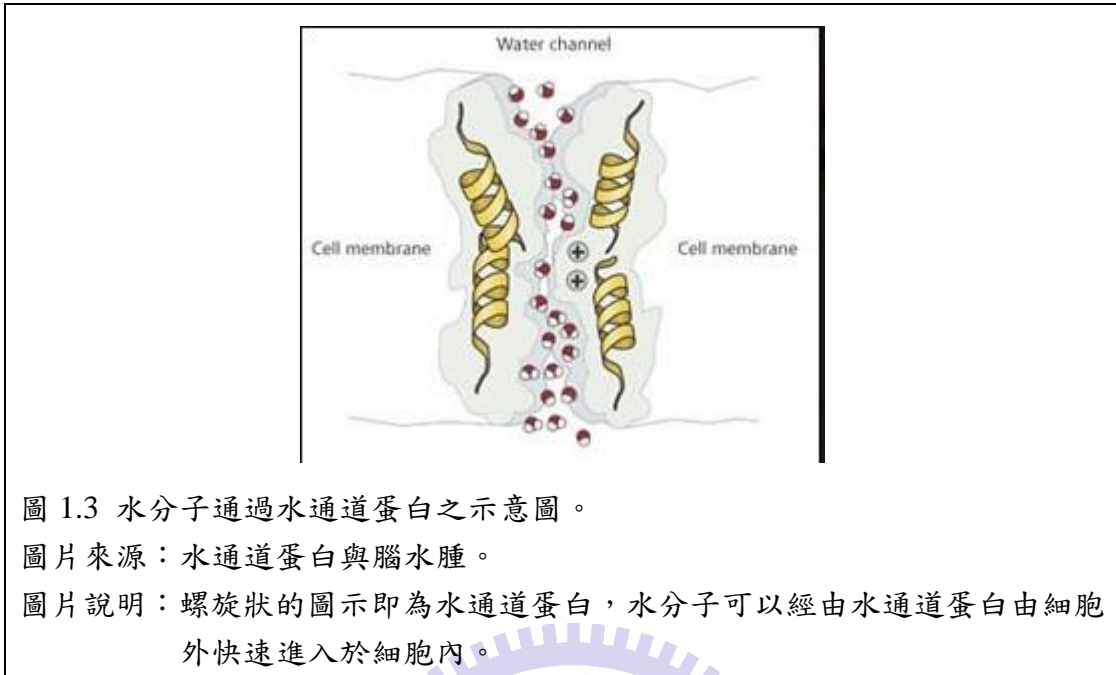
在基因和蛋白質上，也有研究提出其間在腎臟和聽力損失之間的關係，Quan-yuan 等人(2005)就提出 G8 此種新穎的蛋白質結構域，顯示於 PKHD1, KIAA1199, TMEM2 等疾病相關的蛋白質上，據報導人類 PKHD1 上的兩個 G8 蛋白質結構域錯義突變(mis-sense mutations)導致蛋白較不穩定，與隱性多囊腎(polycystic kidney disease)有所相關；而非綜合性聽力損失(non-syndromic hearing loss disease)中的 KIAA1199, TMEM2 等蛋白質中一樣存有 G8 此蛋白質結構域[47]。

### 3. 水通道蛋白在腎臟與內耳中扮演的角色

對腎臟而言，腎臟依賴著水通道回收體內的水分，水通道蛋白(Aquaporins)亦稱水孔蛋白，可以控制水在細胞中的進出，如圖 1.3，目前在動物及植物細胞中已經發現多種不同的水通道蛋白，水孔蛋白的存在使得細胞可以快速調節自身



體積與內部滲透壓，在水的代謝中扮演著重要的角色。



在不同的組織器官中，水通道蛋白(AQPs)的種類與表達情況也有所不同，其中腎臟的亞型分佈相當多，至少有 AQP1、2、3、4、6、7、11 等七種[48]，最受關注的水通道蛋白為 AQP1-4，其中又以 AQP1 和 AQP2 在調節腎臟水平衡中發揮重要作用。水通道蛋白不只於腎臟中被發現，AQP1 亦被證實存在於內耳[49]，而後七個水通道蛋白亞型亦被證明存在於內耳中，分別是 AQP1-5、7、9 [50]，這七個水通道蛋白在內耳的表現多集中於與內淋巴相關的部位，進一步表明 AQP 對調節內耳液體、維持正常聽覺平衡有著關鍵的功用，圖 1.4 顯示了在內耳及感覺神經器官中，隨著細胞的不同，亦分佈著不同亞型的水通道蛋白。

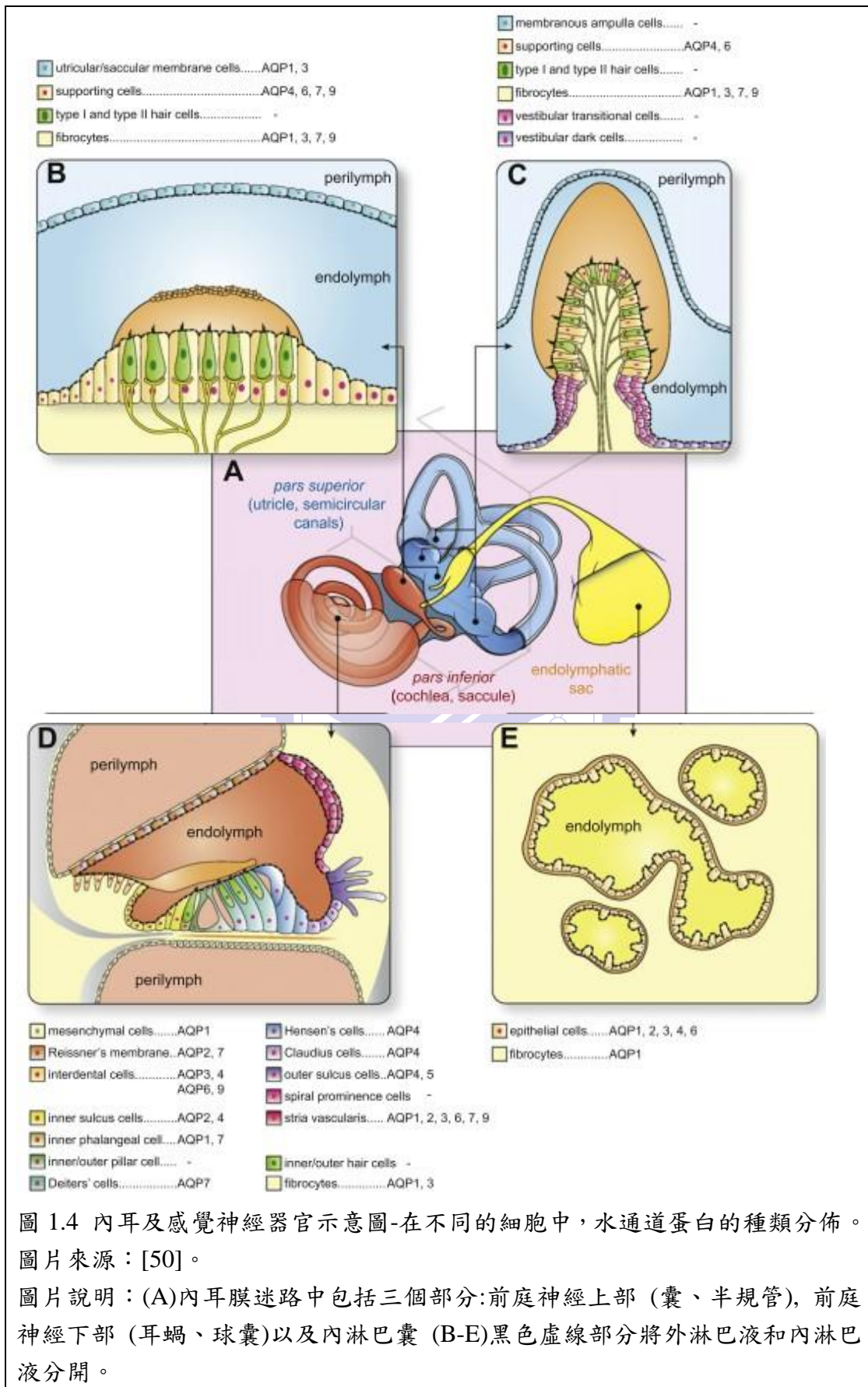


圖 1.4 內耳及感覺神經器官示意圖-在不同的細胞中，水通道蛋白的種類分佈。  
 圖片來源：[50]。  
 圖片說明：(A)內耳膜迷路中包括三個部分:前庭神經上部（囊、半規管），前庭神經下部（耳蝸、球囊）以及內淋巴囊 (B-E)黑色虛線部分將外淋巴液和內淋巴液分開。



由上可看到，腎臟及內耳中都分佈著許多水通道蛋白，人體中部分的水分調節亦由這些水通道蛋白控制著，有研究指出水通道蛋白基因的突變可能干擾內耳動態平衡及內淋巴積水，即為梅尼爾氏症的發病機制[51]。

Eckhard 等人(2012) 特別針對 AQP2、AQP4 和 AQP5 這三種最廣為研究的水通道蛋白亞型進行探討，文中描述了 AQP2、AQP5 於淋巴液中的再吸收與分泌以及 AQP4 於細胞體中的平衡功能，從病理生理上顯示出這些水通道蛋白亞型涉及了體液的調節功用，由於水通道蛋白出現障礙進而導致內耳疾病的發生，像是梅尼爾氏症以及乾燥綜合症，不只如此，透過患有先天尿崩症(congenital nephrogenic diabetes insipidu, CNDI)而隨後患有梅尼爾氏症的男性同卵雙胞胎病患對腎臟與內耳之間的關聯進行研究，由於 ADH 調控的改變，使得腎集合管(renal collecting duct)依賴 AQP2 進行再吸收的機制被打亂[52, 53]，或是 V2 受體功能缺失基因突變影響了 AQP2 的轉運功能而導致不透水的狀況，在這兩種情形下，尿液的濃度在腎集合管中被打亂，導致每天達 20 升的低滲尿(hypo-osmolar urine)[52-55]，Eckhard 等人整合種種相關研究最終總結內淋巴囊(Endolymphatic sac)上皮的淋巴液經由 ADH 作用而使得 AQP2 達到調節音量的功用，這樣的調控機制與發生於腎臟主細胞的調控相似，然而在分子機制上是不同的[50]。

#### 4. 藥物使用所造成的腎毒性與耳毒性

慢性腎臟病與聽力損失之間的關聯，結至目前亦有許多不同面向的研究進行探討，在用藥方面，氨基糖苷類抗生素(aminoglycosides)的使用，隨之引起的腎毒性(nephrotoxic)與耳毒性(ototoxic)串起了腎臟與內耳兩個器官對身體不良反應的關聯。

已知的耳毒性藥物有近百種，像是氨基糖苷類抗生素(包含了鏈黴素、卡那霉素、新霉素、慶大霉素…等)、大環內酯類抗生素(紅黴素…等)、抗癌藥物、水楊酸類解熱鎮痛藥、祥利尿劑、抗肝素化製劑…等，其中尤以氨基糖苷類抗生素的耳毒性在臨床上最為常見，氨基糖苷類抗生素在臨床上主要用於革蘭氏陰性菌、綠膿桿菌等感染的治療，然而此類藥物常有較嚴重的腎毒性與耳毒性，腎毒性簡單來說即是藥物引起腎功能的改變，而耳毒性亦同指的是應用或接觸某些治療性藥物後而引起的耳蝸及前庭損害，氨基糖類藥物的腎毒性是可逆的，經由停藥後，腎功能會有所恢復，但對於耳毒性具慢性損傷，藥物反應大多是不可逆的，易造成永久性失聰，而這些易造成耳毒性與腎毒性的藥物，有些即是用於治療腎臟疾病與梅尼爾氏症的藥物，例如：利尿劑的使用。

在相關的研究上，Lange 等人(2000)發表了一篇針對 20 名患有丹迪綜合症的病患進行的研究，丹迪綜合症(Dandy's Syndrome)的症狀為頭暈和眩暈，與梅尼爾氏症的症狀亦有部分雷同之處，內耳中的前庭系統有維持視覺與人體感覺

平衡的功用，且導致丹迪綜合症的因素尚與雙邊梅尼爾氏症、顱骨骨折、雙邊前庭障礙有所相關，此篇研究發現這20名病患中15名有使用氨基糖類藥物的歷史，而其中的13名不只使用慶大霉素(Gentamicin)也使用了鏈黴素(Streptomycin)，並發現這13名病患皆有周邊前庭功能被摧毀或嚴重損壞的跡象，而本研究中十分之一的病患則由於有使用氨基糖類藥物治療的歷史而導致慢性腎病或短暫的腎功能不全的症狀[56]，這些結果顯示慶大霉素的使用造成的耳毒性作用於內耳的前庭部分而導致與梅尼爾氏症有所相關的丹迪綜合症，且這些病患腎功能均有問題。

另一篇研究，Bertha 等人(2008)將藥物分類並評估這些藥物是否會對腎臟有疑似的藥物不良反應(suspected adverse drug reactions, sADRs)，並期望這些藥物引起的不良反應能做為誘發內耳及迷路疾病的標記，雖然實驗結果顯示腎臟的藥物不良反應並不能預測內耳疾病，但在袪利尿劑(loop diuretics)、氨基糖苷類及奎寧(quinine)等眾所周知會引起腎功能不良、耳朵及迷路障礙的藥物中發現這些藥物共同會影響離子通道或離子轉運系統[57]。

## 5. 腎功能衰竭引發的尿毒症神經病變與聽力障礙

腎功能衰竭至終末期可能引發尿毒症，尿毒症患者可因心功能衰竭、肺部感染、貧血而呈缺氧狀態，從而影響聽覺能力[58]，像是 Albertazzi 等人在1988年提出的研究，使用了電生理(electrophysiological)紀錄得知有尿毒綜合症的病患，中心與周遭神經系統會有一定的變動，這樣的變動說明了尿毒症性神經病變的存在，更顯示在透析治療的期間尿毒症性神經病變依舊會持續發展，一直要到腎移植手術後，並述說有慢性腎衰竭尿毒症性神經病變的病患會導致聽力障礙的發生(auditory dysfunction)[59]，同樣的結論於 Di Paolo 等人(1988)發表的研究中得到，Di Paolo 等人同樣使用神經電生理技術紀錄來檢測尿毒症神經損傷或尿毒症所誘發的異常現象，結果聽力障礙的發生再度證明尿毒症性神經病變與聽力損失間的關係[60]。

## 6. 血液透析與耳症狀的關聯

腎功能衰退至第五期時，病患需開始執行透析療法，透析時會有體液減少、電解質濃度變動、血漿成份變動、滲透壓改變等狀況發生，透析帶來的這些改變也同步的影響內耳迷路內、外淋巴液的變動，淋巴液的變少或變濃對耳朵都可能造成一定得影響症狀。Hutter 等人於2000年發表的研究中提出透析病患產生的不良反應與透析器中的醋酸纖維素膜腐朽有所相關，這是由於透析器中的醋酸纖維素降解而使得產物進入血液中，病患因此產生不良反應，其中的不良反應包含了聽力減退的症狀[61]。總之，聽力損失常見於慢性腎衰竭的患者，在血液透析過程中則可能發生耳聾，Lasisi 等人(2006)使用三十來歲有慢性腎衰竭至須透析的男女兩例患者進行研究，提出醋酸纖維素膜的降解產物是導致尿毒症、耳毒

性、軸突尿毒性神經病變、貧血等症狀可能的病因；聽力損失可能與迷路內之滲透壓不平衡有所關聯；而急性迷路損傷也與醋酸纖維素膜(cellulose acetate hemodialyzer membrane)降解汙染有所相關，研究中並顯示這些透析器的使用長達15年之久[62]。

#### 1.5.4 慢性腎臟病與梅尼爾氏症的關係連結

其實兩者之間的關聯並非沒有可能，上一小節已指出腎病與內耳疾病的相關研究連結，在這一小節我們統整已發表的文獻將慢性腎臟病與梅尼爾氏症彼此的連結關係試著做一合理的解釋而列點如下：

1. 透析引起的滲透壓不平衡，進而誘發淋巴水腫的發生
2. 腎病排毒不易，使得神經受損進而影響淋巴水腫、聽力損失、眩暈等症狀
3. 腎臟與內耳存在相似的超微結構且慢性腎臟病與梅尼爾氏症之間也存在著共同的風險因子
4. 腎病患者使用的藥物所造成的耳毒性

##### 1. 透析引起的滲透壓不平衡，進而誘發淋巴水腫的發生

我們發現一篇於1980所發表的研究提到，一位47歲聽力正常有慢性腎功能衰竭的病患，在經過腹膜透析與血液透析後導致兩耳嚴重失聰，經過屍檢研究表示，這位病患淋巴系統的崩毀、水腫，聽覺以及前庭感覺器官細胞的萎縮，這些症狀的出現解釋為由於血液透析引起的滲透壓不平衡所導致[63]，另一篇於1990年所發表的研究在探討與觀察透析病患誘發內淋巴水腫的可能機制[64]，這些文獻的收集讓我們可以知道透析病患導致淋巴水腫的可能性，也因此讓我們更提出那些有慢性腎臟病的病患至需經過透析的患者，引發梅尼爾氏症的又增添其可能性。

會發現對於慢性腎臟病與聽力損失關係之間的研究已有許多，但是慢性腎臟病對於梅尼爾氏症疾病的關係卻沒有研究在探討，然而我們卻有找出文獻指出，透析病患是有會增加內淋巴水腫的可能性的，在這樣的文獻提出後，對於慢性腎臟病與梅尼爾氏症之間的關係，我們使用健保資料庫的大樣本資料優勢，觀察2003-2007年間患有慢性腎臟病的病患在經過三年的追蹤病排除其他可能引發梅尼爾氏症罹患的疾病後，得出慢性腎臟病確實是會增加梅尼爾氏症罹患風險的數據結果，來更加證明本研究所探討的主題。



## 2. 腎病排毒不易，使得神經受損進而影響淋巴水腫、聽力損失、眩暈等症狀

其實對於慢性腎臟病與梅尼爾氏症之間的關聯性，本研究亦提出另一可能的機制來解釋本研究所提出的”慢性腎臟病患會增加梅尼爾氏症罹患的風險”數據結果的可能性。

搜尋相關文獻，我們知道尿素氮、肌酸酐、副甲狀腺素、中分子尿毒素等已證實與神經傳導速度和周邊神經病變之表現有所相關；電生理技術已可用來偵測尿毒症性神經損傷的中樞與周邊神經的電生理異常[60]；藉由電生理訊號發現尿毒症狀的病患中樞與周邊神經系統有持續改變的情況，且這樣的變動在尿毒症需透析的病患中也一樣存在 [59]；在嚴重的腎衰竭病患，組織病理學可發現周邊神經的軸突退化以及次發性去髓質化；慢性腎臟病、腎衰竭甚至到需透析的病患，都有研究發現其會引發神經病變的發生 [65-67]。

尿素性神經病變可影響中樞、周邊、及自主神經，當中樞神經、周邊神經受到損傷都會引起眩暈的症狀，中樞聽覺損傷亦會引起聽力損失的情況，聽力損失是常見於終末期腎功能衰竭的患者，尿毒的毒素，尿毒症性神經病變和軸突似乎是可能的致病因素[58]；急性腎功能衰竭的病例伴有嚴重的尿毒症聽力損失，在經過現場聽力病變測試顯示，人工耳蝸以及神經都有受累的情況 [68]，並且也在一篇研究中發現，在正常人與梅尼爾氏症病患中經過檢測，發現在大多數數據中，梅尼爾氏症病患與正常人的行波速度(travelling wave velocities)並無差別，除了 5.7 kHz 的行波速度大大超過了正常組外，在這樣的研究結果測試下，推論為第八神經調諧曲線(VIIIth nerve tuning curves)的受傷或擴大[69]。

因此在這些文獻的提供下，我們推測可能是由於慢性腎臟病患在排除毒素上較不易，而這些毒素傷及神經，而導致內淋巴水腫、聽力損失等情況，雖然腎臟病患中最後引發尿毒症的病患並不多，但在這樣的情況下我們仍能說明部分腎臟病患可能導致梅尼爾氏症的原因。

## 3. 腎臟與內耳存在相似的超微結構且慢性腎臟病與梅尼爾氏症之間也存在著共同的風險因子

另一個可能是腎臟疾病與梅尼爾氏症都擁有共同的危險因子，如年紀、相似的基因、水通道蛋白…等，這些因素可以增加腎臟疾病的發生，同時也會提高罹患梅尼爾氏症的風險。

舉例來說，水孔蛋白(AQP)的存在控制著人體部份的水份調節，在最近這幾年的文獻中就顯示著水孔蛋白與梅尼爾氏症之間的致病關係，Candreia 等人於 2010 年所發表的研究中，就針對了水通道蛋白 1 至 4，調查其突變對梅尼爾氏症的罹患是否有所相關 [51]，Maekawa 等人(2010)所提出的研究就指出在內淋巴囊中由於壓力的提升與 V2R-cAMP-PKA-AQP2 路徑的活躍可能是導致梅尼爾氏症的致病原因 [70]，Steinbach 等人(2012)亦提出 AQP2 與梅尼爾氏症之間的關係與 ADH 的作用有所相關 [71]，Eckhard 等人於 2012 年發表的研究中即針對

AQP2、4、5 這幾個水孔蛋白亞型進行探討，提出由於水孔蛋白障礙的關係而導致內耳調節體液等功能發生問題，乾燥綜合症、梅尼爾氏症等耳疾病隨之發生 [50]；Quick 等人所發表的文獻則指出腎臟與內耳在解剖學上具有相似的超微結構，在生理機制上腎臟與內耳同樣具有水分與電解質的調節相同功用，並且發現這兩個器官具有共同的抗原 [46]；而相似的水通道蛋白功能亦在慢性腎臟病中觀察到 [55]。在這些文獻的提及下，本研究從理論上提供了一種機制，推斷慢性腎臟病驅使梅尼爾氏症的發生是透過了水通道蛋白的介導在具有相似作用的腎臟與內耳中。

#### 4. 腎病患者使用的藥物所造成的耳毒性

慢性腎臟病病患常會使用利尿劑(diuretics)來紓解水腫的症狀，然而像是亨利氏套利尿劑(furosemide)的使用卻也會伴隨著一些副作用，耳毒性就是其中之一，這些利尿劑的使用可能會導致不可逆性的耳聾，這是因為藥劑的使用造成內耳淋巴液電解質不平衡，內耳淋巴液的不平衡致使引發梅尼爾氏症的機轉成立，另外像是慶大霉素(Gentamicin)的使用會導致前庭毒性的發生已廣為人知，儘管如此，慶大霉素仍時常被腹膜透析病患使用於治療腹膜炎以及出口處的感染問題，於1991年由Chong 等人所發表的研究就針對四例腹膜透析病患使用慶大霉素進行治療，最後建議透析病患除非沒有更適合的抗生素可以使用，否則使用慶大霉素進行治療可使用間接性給藥的方式相較於持續給藥更能夠減小耳毒性所帶來的傷害[72]，1982年由Jacques 等人發表於LANCET上的研究亦討論了兩名腎衰竭患者在使用了cephalexin 藥物後所造成的嚴重耳毒性反應-眩暈(vertigo)、頭暈(dizziness)等症狀[73]，腎衰竭或透析病患使用氨基糖苷類藥物、袪利尿劑而有耳毒性歷史的研究也不少[72-75]，從這些文獻上印證了上述提及的腎臟疾病與眩暈、耳病變間關聯的可能性，而這些耳毒性副作用是否也會導至梅尼爾氏症的發生，也提供了我們思考與研究的空間。

## 1.6 參與人員

本研究的執行過程中有多位老師與同學的幫助，指導老師何信瑩老師、黃慧玲老師與陳文亮老師提供意見和不同的思考方向、監督整個研究流程與架構以及研究的邏輯性，在資料撈取方面，由黃慧玲老師請柯志錡同學以及助理邱立平協助程式撰寫而取得。另外，在慢性腎臟病 ICD-9 codes 中亦由台北雙和醫院腎臟科主任許永和醫生所提供。

## 第二章 研究方法

### 2.1 研究資料來源(Data source)

本研究使用 2005 年的縱向健康保險資料庫(Longitudinal Health Insurance Database ,LHID 2005)，此資料庫來自台灣的全民健康保險計畫(The Taiwan National Health Insurance program)，全台兩千三百萬人，納保率高達 99%，幾乎涵蓋了全台所有人民，資料來源可謂相當珍貴，其具有的代表性成為醫藥衛生等相關領域研究中重要的研究資源。

“LHID 2005”是將 2005 年於全民健康保險研究資料庫的在保者中隨機抽取 100 萬人，並擷取這 100 萬人各年度的就醫資訊所建置而成，因此本研究亦從此百萬歸人檔中進行取樣。此 LHID 2005 中的病人在經過驗證後，在性別、年紀或是平均相關薪資保險金額的分佈上並沒有顯著的不同，代表性亦相對較高。全民健保資料庫的資料屬於免於確認的次級資料(secondary data)，次級資料即是一級資料兩次以上的利用所形成的資料形式，具有公開的研究目的，基於此項因素，於人體試驗委員會(Institutional Review Board)審查中屬免審(exempt review)的狀態，次級資料的使用使得研究者不需花費大量金錢與時間就能針對大型樣本所提供的資料進行分析，其長期調查的方式也利於研究者探討跨時間的變化，雖然次級資料的使用方便且具代表性，但隨之而來大量的資訊便須具備較高的資料處理能力以及統計分析能力，本研究收取了健保資料庫的優點，並具備了分析健保資料庫的能力，達到妥善利用健保資料庫資源的目標。

### 2.2 研究樣本與納入標準(Study sample & inclusion criteria)

本研究資料來源母群體如 2.1 章節所提及，來自 LHID 2005，接著自 LHID 2005 中隨機抽取一百萬人往前往後追蹤個年度的就醫資訊建置而成。本研究的主要研究目的為探討有無慢性腎臟病的病患是否會增加罹患梅尼爾氏症的疾病風險，因此本研究將會設計兩個組集作為我們的樣本，對於這兩個組集，我們稱為實驗組及對照組，實驗組中的病患定義為有慢性腎臟病的病患，相反的，對照組的病患則定義為沒有慢性腎臟病的病患，如此兩個組集以利於本研究之實驗觀察及比照。

我們自百萬歸人檔中隨機抽取 2003 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日這三年期間第一次主要診斷出有慢性腎臟病的病患，即被納入本研究的實驗組中，而患有慢性腎臟病的病患則由國際疾病分類碼第九版(The International Classification of Diseases, ICD 9<sup>th</sup>)所定義，本研究中所使用之慢性腎臟病分類碼為 ICD-9 580,



581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 753, 403, 404, 250.4, 274.1, 440.1, 442.1, 447.3, 572.4, 642.1, 646.2，這些病碼由台北市雙和醫院的許永和腎臟科主任所提供，在 2003 至 2007 年這段期間第一次主要診斷出患有慢性腎臟病的日期，我們即稱作“index date”。由於本實驗主要針對成年人作為研究樣本，因此 20 歲以下的病患即被排除，此外為了進一步確認實驗組的樣本確實為 2003 年至 2007 年這段期間第一次罹患慢性腎臟病的病患，我們必須往前排除實驗組中 index date 至 2000 年這期間亦診斷出患有慢性腎臟病的病患，如此來確保實驗組取樣的正確性，同樣的，本實驗欲探討有無慢性腎臟病是否會影響梅尼爾氏症的罹患風險，因此，實驗組中 index date 至 2000 年中亦不可有病患患有梅尼爾氏症。

對照組為沒有慢性腎臟病的病患，隨機抽取 2003 年至 2007 年這段期間 20 歲以上沒有患有慢性腎臟病的病患，對照組為實驗組的 3 倍抽取，並匹配實驗組性別、年紀區間(20-39 歲, 40-59 歲, 60 歲以上)進行樣本抽樣，而由於對照組為沒有慢性腎臟病的病患，因此並沒有 index date 的時間，所以對照組的 index date 以所匹配的實驗組之 index date 的相同年份、月份的月中作為對照組的 index date。舉例來說，若實驗組為 2004 年 4 月 25 日第一次診斷出患有慢性腎臟病的 30 歲女性，那麼對照組即會抽取出 2003 年至 2007 年這段期間 20-39 歲區間沒有慢性腎臟病的女性，並將此樣本的 index date 設為相同年份、月份的月中，即為 2004 年 4 月 15 日。另外，為確保對照組於 2003 至 2007 年所抽取的樣本確實為沒有慢性腎臟病的病患，因此尚須排除 2000 至 2003 年有慢性腎臟病的病患，以及 2007 年至 2010 年有慢性腎臟病的病患，後者的排除原因是為避免對照組於 2007 年以後有慢性腎臟病患早於梅尼爾氏症的罹患，舉例來說，於 2003 年至 2007 年已確認為沒有慢性腎臟病的病患，但卻沒有確認 2007 年以後是否也沒有慢性腎臟病，那麼當病患在 2008 年 1 月 1 日罹患了慢性腎臟病，接著又於 2008 年 5 月 5 日患有梅尼爾氏症，那麼這樣的病患就不應該屬於對照組，因此對照組尚須符合並確認 2000 至 2003 年以及 2007 至 2010 年這期間都沒有慢性腎臟病才應被納入對照組中。

由於高齡主要為慢性腎臟病的風險因子[76]，梅尼爾氏症亦有研究指出好發年齡為 40-60 歲[12]，性別亦可能為影響梅尼爾氏症罹患的風險因素之一，因此，欲在後續探討是否患病率高的 40-60 歲區間罹患梅尼爾氏症的風險亦高，本研究將年紀區間定義為 20-39 歲、40-59 歲及 60 歲以上，並且以匹配實驗組性別及年紀區間的方式對對照組進行抽樣，以消除可能的混雜因素並利於後續的研究探討。最後，對照組中尚須排除 index date 至 2000 年間曾患有梅尼爾氏症的病患，確保後續的研究追蹤。

實驗組與對照組之樣本確定後，本研究針對每個樣本往後追蹤滿 3 年觀察是否罹患梅尼爾氏症，同上例，實驗組 2004 年 4 月 25 日 30 歲的慢性腎臟病女性，往後追蹤 3 年即會到 2007 年 4 月 25 日，每個樣本依此類推，因此最多可能會追蹤至 2010 年 12 月 31 日，而梅尼爾氏症的分類碼則定義如下：ICD-9 code

## 2.3 感興趣的變數(Variables of interest)

在本研究中除了慢性腎臟病與梅尼爾氏症為我們欲探討的變數外，樣本的社會人口特徵(socio-demographic)與合併症(comorbidities)亦為我們感興趣的變數之一。社會人口特徵變數包含了性別、年紀區間、居住都市化程度、居住地區與每月收入，年紀以 20 歲為一區間，主要探討 20 歲以上的成年人，因此年紀區間分割如下：20-39 歲, 40-59 歲, 60 歲以上；居住都市化程度由台灣行政區定義而來，分為下列四類：直轄市(Special municipality)、省轄市(Provincial city)、縣轄市(County-administered city)及鄉鎮(Township)；居住地區分為北、中、南、東四個區域；每月收入(income)則由保費推估而來，並將每月收入劃分定義為下列三類：台幣 0-18000, 18000-35000, 35000 以上。

合併症(comorbidities)亦為本研究感興趣的另一個重要部分，本研究所探討的合併症主要是可能引發梅尼爾氏症發生的醫學疾病，這些合併症包括了中耳炎(Otitis media)、糖尿病(Diabetes mellitus)、白血病(Leukemia)以及 4 項自身免疫性疾病(Autoimmune disease): 皮膚炎(Dermatomyositis)、多發性肌炎(Polymyositis)、類風濕性關節炎(Rheumatoid arthritis)、乾燥綜合症(Sjögren syndrome)，挑選這些疾病作為本研究的合併症是因為本研究主要目的為”探討有無慢性腎臟病是否會增加梅尼爾氏症的罹患風險”，因此，上述所列出可能會影響梅尼爾氏症之罹患的合併症於本研究中就有所必要一同探討並校正，如此一來才能確保梅尼爾氏症的罹患確實是由慢性腎臟病所引起之。

這些合併症同樣由國際疾病分類碼第九版所定義，中耳炎(ICD-9-CM: 382)[78, 79]、糖尿病(ICD-9-CM: 250)[80, 81]、白血病(ICD-9-CM: 204-208)[82, 83]以及 4 項自身免疫性疾病[84]: 皮膚炎(ICD-9-CM: 710.3)、多發性肌炎(ICD-9-CM: 710.4)、類風濕性關節炎(ICD-9-CM: 714.0)、乾燥綜合症(ICD-9-CM: 710.2)的分類碼都由已發表之文獻蒐集而來，具備一定可信度，詳細整理列於表 2.1 中。由於合併症於本研究的一大功能即為校正，因此如上段所提，為確保梅尼爾氏症的罹患確實是由慢性腎臟病所引起，合併症的取得即必須為實驗組及對照組樣本 index date 前所罹患方可，所以合併症於本研究中定義為 index date 前罹患的疾病。



表 2.1 合併症分類與 ICD-9 編碼統整

Diagnostic category	ICD-9-CM codes
Otitis media 中耳炎	382
Diabetes mellitus 糖尿病	250, A-code 181
Leukemia 白血病	204-208
Autoimmune disease 免疫疾病	Dermatomyositis 710.3 皮膚炎
	Polymyositis 710.4 多發性肌炎
	Rheumatoid arthritis (RA) 714.0
	Sjögren syndrome 710.2 乾燥綜合徵

合併症的挑選於本研究中最重要的作用為校正，代表著合併症影響梅尼爾氏症的引發，所以需要進行校正的步驟，因此表 2.2 即為本研究挑選這些合併症的原因與文獻證明整理。

在 1.5.2 章節中，由表 1.12 對於梅尼爾氏症風險因子的文獻整理，我們可以看到梅尼爾氏症的風險因子有基因、過敏、免疫系統介導機制、噪音污染...等等，然而，最後為什麼只挑選了中耳炎、糖尿病、白血病與免疫疾病進行校正，那是因為我們排除了健保資料庫中所沒有的資訊(例如：基因)以及文獻中只提到可能與梅尼爾氏症的引發有所相關卻沒有進一步證明的疾病(包含：噪音污染、病毒感染、中耳周圍的骨頭輕微異常、內科疾病、鼻竇、梅毒、顳骨骨折、耳硬化症、病毒性炎症)，而糖尿病的挑選雖然於表 1.12 的風險因子統整中並沒有提出證明，但下表 2.2 中我們亦找出一些文獻，來表示與梅尼爾氏症可能有所相關以及挑選的理由，另外，由於糖尿病在慢性腎臟病患中屬於姊妹病，許多有慢性腎臟病的病患也同時患有糖尿病，這樣的關係也激起我們在後續探討中想要了解是否糖尿病也為梅尼爾氏症的一獨立風險因子，而不是由於糖尿病介導於慢性腎臟病與梅尼爾氏症之間，使得慢性腎臟病有較高的風險引發梅尼爾氏症。

表 2.2 合併症挑選原因與文獻統整

合併症	原因與文獻
中耳炎	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 提到中耳炎與梅尼爾氏症的引發相關[85, 86]</li> <li>2. 發現有中耳炎的人相較於正常人的耳有所差異，這結果可能與梅尼爾氏的發病機制有所相關[87, 88]</li> <li>3. 導致慢性中耳炎的原因之一為內淋巴積水，與梅尼爾氏症的發病機制相同[89]</li> <li>4. 梅尼爾氏症的發生可由於耳硬化症，感染(如中耳</li> </ol>

	<p>炎、梅毒或外傷)而引發[90]</p>
糖尿病	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 證明糖尿病與聽力損失相關 [91]</li> <li>2. 許多梅尼爾氏症患者患有內科疾病(像是肌力低下、高脂血症、糖尿病)、過敏以及鼻竇炎...等，都可能是觸發梅尼爾氏症的原因 [92] 糖尿病本身除糖代謝紊亂外，同時還伴隨著脂肪、蛋白質、水和電解質的紊亂，這些平衡出現問題，可能是導致淋巴水腫出現變化的原因</li> <li>3. 高脂血症(高血脂)與內耳疾病(包含梅尼爾氏症)提到相關，且發現高脂血症與梅尼爾氏症的病患都有肥胖、成熟發病型糖尿病(maturity-onset diabetes)、冠狀動脈、動脈粥樣硬化等疾病 [93]，而高脂血症又與糖尿病是姊妹病</li> <li>4. 64 例梅尼爾氏症病患發現 72%顯示其血漿胰島素曲線上的葡萄糖曲線的改變[94]</li> </ol>
白血病	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 白血病以經被報導與淋巴水腫之間的關係[95]</li> <li>2. 白血病患在耳蝸和球囊的淋巴水腫以及前庭導水管和內淋巴囊相對較狹窄[96]，這些都表明白血病的浸潤可能為導致梅尼爾氏症的一個原因</li> </ol>
免疫疾病	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 自身免疫的機制與梅尼爾氏症的生理病理有所相似 [97, 98]</li> <li>2. 內耳疾病(梅尼爾氏症、耳硬化症、漸進式感音性聽力損失和耳聾)中已有大量的自身免疫機制的證據 [99, 100]</li> <li>3. 1/3的梅尼爾氏症病患都是由於免疫系統組織上的問題而導致，並提出可能四個的論點 [101, 102]</li> <li>4. 自身免疫似乎與 6%的單邊梅尼爾氏症及 16%的雙邊梅尼爾氏症有所相關[103]，並提出 5 項充足的實驗資料[104-108]</li> </ol>

## 2.4 實驗設計流程(Design of experiments process )

由圖 2.1 可以清楚解釋本實驗之設計流程，自母體之取得，到實驗組及對照組之取樣，細節包括取樣的時間點、篩選及排除的條件、抽取方式的定義並至最後如何追蹤到完成皆清楚列於流程圖中。

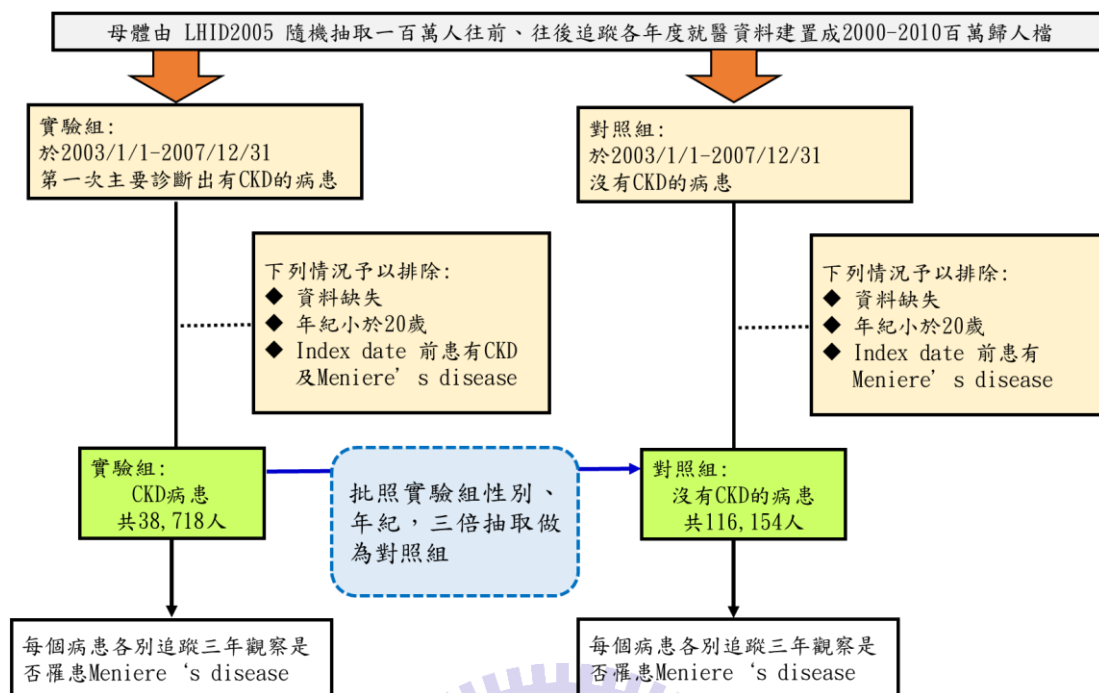


圖 2.1 實驗設計流程圖

## 2.5 統計分析(Statistical analysis)

本研究使用 SPSS19.0 進行統計分析，分析方法主要分為兩大類，描述性統計與推論性統計。

### 2.5.1 描述性統計分析(Descriptive analysis)

當我們的實驗結果資料得到後，欲做進一步的統計分析前，尚須了解資料的長相，方可選擇適當推論性統計方法進行分析，資料的長相分佈如何觀察判定，靠的就是描述性統計分析的工作，隨著資料的不同，資料也會有不同的測量尺度，當然描述資料的方法也就有所不同，下表 2.3 簡單列出本實驗之變數類型。

表 2.3 本實驗變數類型

變數名稱	變數類型
<b>依變數</b>	
是否罹患梅尼爾氏症	類別，名目尺度 (nominal scale)
<b>自變數</b>	
性別	類別，名目尺度 (nominal scale)
年紀	連續，等比尺度 (ratio scale)
年紀區間 (自定區間)	類別，等比尺度 (ratio scale)

居住都市化程度	類別, 名目尺度 (nominal scale)
居住地區	類別, 名目尺度 (nominal scale)
月收入 (自定區間)	類別, 等比尺度 (ratio scale)
合併症	類別, 名目尺度 (nominal scale)

實驗組及對照組在各社會人口特徵及合併症上的分佈情形以及追蹤三年罹患梅尼爾氏症的分佈情況都是使用描述性統計進行分析，由表 2.3 可以看到，變數形態幾乎皆是類別形式，因此以最普遍使用的「個數」及「百分比」說明在實驗組及對照組中基本社會人口特徵中的變數分佈和各合併症的罹患分佈情況，至於年紀變數由於是連續變數，因此採用「平均數」以及「標準差」來了解資料的集中和分散趨勢。

## 2.5.2 推論性統計分析(Inferential analysis)

### 1. 卡方檢定(Chi-square test)

通常用於檢定兩個類別(名目)變數之間是否有關聯性，卡方檢定(Chi-square test)是實務上最常使用的方法之一，1900 年由 Karl Pearson 所提出，卡方檢定的主要原理是觀察樣本資料的「觀察次數」分佈與「期望次數」分佈是否相符合，因此針對這樣的檢定結果只會有「是」、「否」兩種情形，所以一般都使用單尾檢定來判斷是否接受虛無假設。

卡方檢定的用途很廣，大致分為「適合度檢定」以及「獨立性檢定」兩大類，適合度檢定是檢驗某組資料是否符合某種分配，而獨立性檢定則是驗證兩組資料是否有所關聯，獨立性檢定中會令  $H_0$  虛無假設表示兩變數間互相獨立，而  $H_1$  對立假設則是假設兩變數間有所關聯，當觀察次數與期望次數之間的差異越大時，其檢定的統計量坐落於拒絕域的機會就越高，表示接受  $H_1$  的機會就越高，兩組變數有所關聯的機會越高；反之當觀察次數與期望次數之間的差異越小時，檢定統計量坐落於拒絕域的機會就越低，兩組變數獨立性就越高。由於此種方法的檢定通常會將資料列示為列聯表(contingency table)或交叉表(cross table)的形式呈現，因此又稱為列聯表檢定(test of contingency table)。

本研究使用此方法檢定了實驗組與對照組在各社會人口特徵變項、不同合併症以及有無罹患梅尼爾氏症之間的相關性。

## 2. 存活分析(Survival analysis )

存活分析是醫學上常被廣泛使用的統計分析方法，其結果主要為時間變項(time)，存活分析的資料主要有兩個特質，首先，若探討的資料為手術後的存活時間，那麼這類型的資料通常不會呈現對稱的常態分佈，這是由於手術後數月內，病人常會處於高危險期，死亡率相對較高，因此通常呈現的是右斜的資料分佈型態，次之的資料特性在於這類型的資料經常有些是無法獲知的，按事件的發生與否而將資料分為兩類，完整資料(complete data)以及設限資料(censored data)，完整資料定義為事件已發生的個案，其計算方式是從起始點(initial point)到事件(event)發生點的時間，在本研究中即為 2003 年初至 2007 年底這段時間，第一次診斷出患有慢性腎臟病的病患即設為起始點時間，事件發生點則為追蹤三年間第一次觀察到患有梅尼爾氏症的時間，設限資料則定義為觀察其間事件未發生的個案，其計算方式同樣是以起始點開始至追蹤到的時間(follow-up time)，假若這期間內事件都未發生即定義為設限資料，這類的資料常見於失去追蹤者(例如轉院)或是直到研究結束仍未患有疾病的患者。因此，這類型的追蹤資料各有其特色，不論在分佈與存活時間上，所以需要使用存活分析來處理這類資料偏斜以及不完整觀察值的問題。

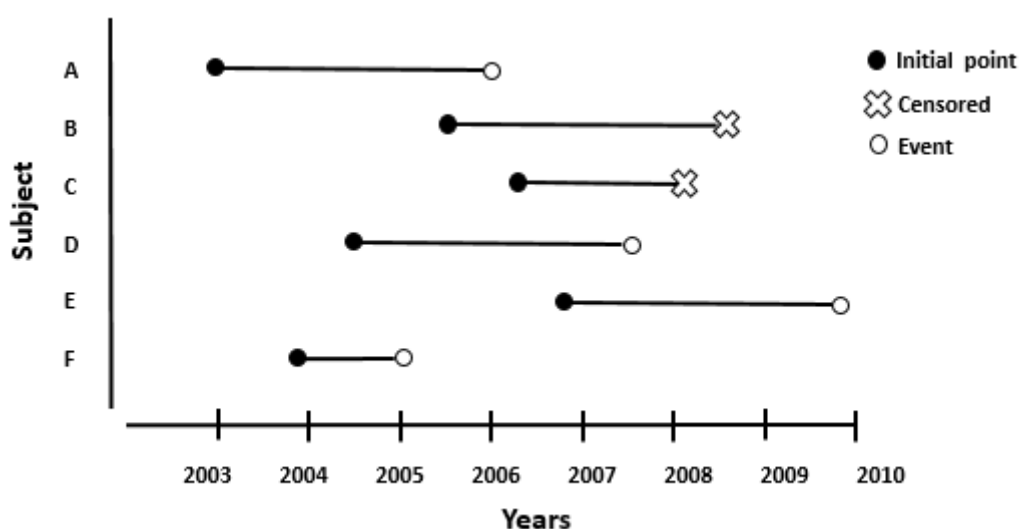


圖 2.2 存活分析之完整資料及設限資料示意圖。

圖片說明：每名個案自 2003/1/1 至 2007/12/31 期間開始追蹤，各別追滿三年，個案 A 自 2003 年初開始追蹤至 2005 年底滿三年事件剛好發生，個案 B 自 2005 年開始追蹤至 2008 年滿三年事件尚未發生，個案 C 自 2006 年開始追蹤尚未滿三年即失蹤，個案 D 自 2004 年開始追蹤 2007 年事件發生，個案 E 自 2006 年開始追蹤至 2009 年滿三年事件發生，個案 F 自 2004 年開始追蹤至 2005 年事件發



生，故此示意圖中共 4 名個案(A、D、E、F)的存活資料為完整資料，2 名(B、C)為設限資料。

### 3. Kaplan-Meier 及對數等級檢定(Log-rank test)

Kaplan-Meier 為常用來估計存活曲線的方法，其利用每件事件發生的時間點及設限點來設定區間並計算存活率、死亡率及涉險率並製作存活曲線，於本研究中事件的發生則是罹患梅尼爾氏症的時間，其所繪製的存活曲線能讓我們了解在實驗組及對照組兩種不同組別之間的存活曲線分佈，當繪製出這兩組組別的存活曲線後，更期望可以比較這兩組不同組別的存活狀況是否有差異，若以肉眼直接對所繪製出的圖表進行比較，不但有失專業更失去了準確性，因此使用對數等級檢定(Log-rank test)對兩組(有、無慢性腎臟病)間是否具有差異性進行檢定。

而統計假設設定虛無假設  $H_0$  為兩條存活曲線相同，對立假設  $H_1$  為兩條存活曲線不相同，在第一天時會得到有、無慢性腎臟病的病患存活與死亡個數，相當於一張 2\*2 的卡方分析表，進而得到一個卡方數值，代表著在第一天時兩組在死亡上是否有差異，第二天亦會得到有、無慢性腎臟病的病患之存活個數及死亡個數，代表著在第二天時兩組在死亡上是否有所差異，以此類推會得到觀察時間三年的 1200 張卡方分析表及 1200 個卡方數值，此時使用 Cochran-Mantel-Haenszel 統計方法將這些列聯表結合並得到一個卡方數值，當組別為兩組時，這個卡方數值須服從自由度為 1 的卡方分配，此時假如算出的卡方數值大於 3.84，意識在雙尾情況下  $p$  value 小於 0.05，那麼即有充分的證據可以推翻虛無假設，說明兩條存活曲線有顯著差異。

### 4. Cox proportional hazard regression model

在做存活分析時，Kaplan-Meier 的使用常會針對最重要的影響因素繪製存活曲線並使用對數等級檢定比較在此因素影響下，兩存活曲線是否有顯著的不同，套用於本研究中即是探討有慢性腎臟病的病患與沒有慢性腎臟病的病患在存活(沒有罹患梅尼爾氏症)曲線上是否有所不同，然而，Kaplan-Meier 方法的使用只針對了單一類別型的解釋變數進行分析，若當解釋變數大於兩個以上或是解釋變數不為類別型態時，Kaplan-Meier 即不適用，在真實情況下，解釋變數大於兩個的情況其實相當的多，以本研究為例，欲探討是否罹患慢性腎臟病的病患相較於沒有罹患慢性腎臟病的病患有更高的風險罹患梅尼爾氏症，在探討兩個疾病之間的風險關係時，其間必會有許多因素亦會影響梅尼爾氏症的罹患，這些因素即為干擾因素，礙於這個原因，多個干擾因素須一併進行考量時，則會利用統計模式將這些關係使用數學方程式連結起來，Cox model 即為最常見的一種存活分析模式，亦為本研究所使用的重點統計方法，其數學方程式如下：

$$\log \frac{h(t)}{h_0(t)} = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k + \varepsilon$$

由上列的公式可以知道  $h_0(t)$  代表在某個時間點下，所有解釋變數皆為0時，即  $x_1 = x_2 = \dots = x_k = 0$  時，做為模式建構的基準，並隨著時間變動保持著相同的值，也就是不受到任何共變數影響下病人的風險值，而  $h(t)$  則代表在某個時間點下，給定解釋變數的事件風險比(hazards ratio)。

### 第三章 研究結果

本研究之研究結果主要分為六個部分呈現，第一節為實驗組及對照組之社會人口特徵與合併症分佈情形，第二節為實驗組與對照組經過三年追蹤後有無罹患梅尼爾氏症之顯著性，第三節為實驗組與對照組罹患梅尼爾氏症於各變數之差異，第四節為實驗組經過三年追蹤後有無罹患梅尼爾氏症於各變數之差異，第五節為慢性腎臟病與潛在因子罹患梅尼爾氏症之校正前後風險比，最後一節則為 Meniere's disease free survival curve 之圖形呈現。研究結果架構顯示如下：

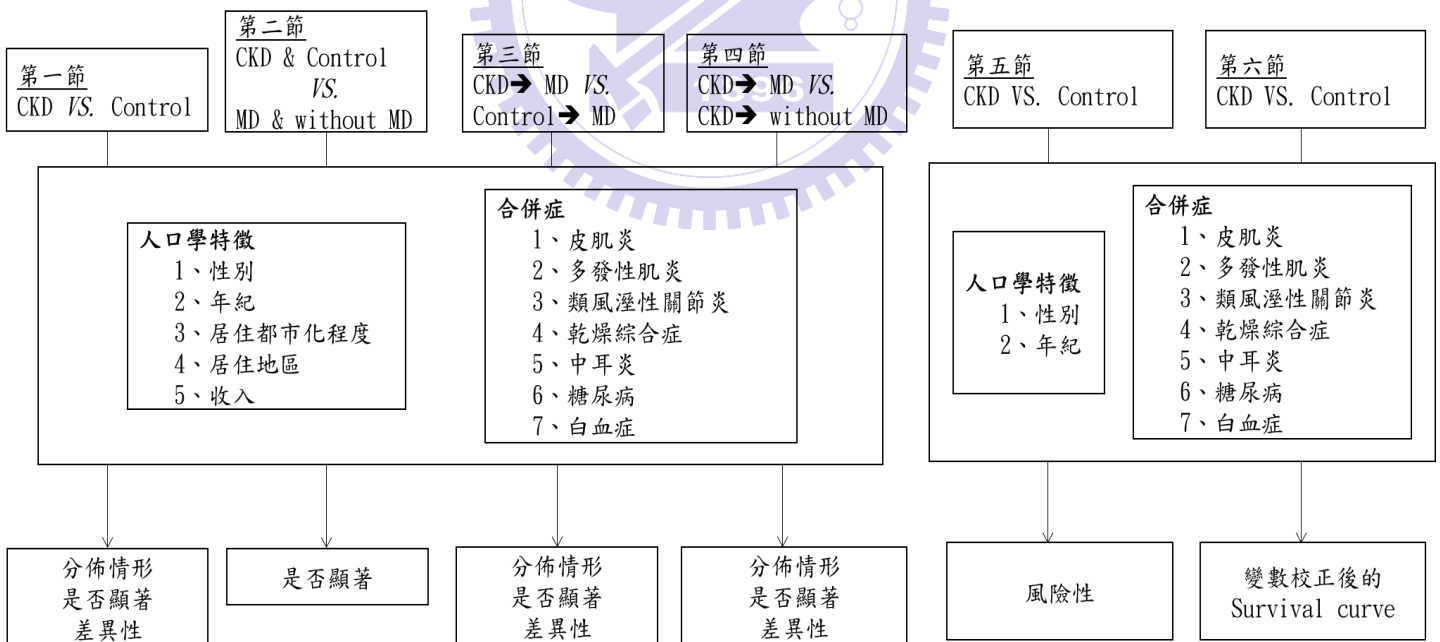


圖 3.1 研究結果架構圖

### 3.1 實驗組及對照組之社會人口特徵與合併症分佈情形

經過樣本抽取後，屬本實驗之實驗組的慢性腎臟病病患有 38,718 人，對照組則為實驗組人數的三倍共 116,154 人，由表 3.1 可以看出實驗組與對照組分別在社會人口特徵(包含性別、年紀、居住都市化程度、居住地區以及收入高低)與合併症(免疫疾病: 皮膚炎、多發性肌炎、類風濕性關節炎、乾燥綜合症；中耳炎；糖尿病與白血病)的分佈情況。

符合本實驗條件的男性比(52.39%)略高於女性(47.61%)，在實驗組中平均年齡為 56.59(±16.98)歲，對照組則為 54.52(±16.68)歲，相較於實驗組的平均年齡相對年輕些，在 20-39 歲、40-59 歲以及大於等於 60 歲以上的年紀區間人數百分比分別為 18.64%、37.67%、43.69%，隨著年紀的增加，人數百分比也呈增加的趨勢，由於實驗設計中對照組的取樣方式是依實驗組的性別與年紀區間進行抽樣，因此，實驗組與對照組的性別與年紀區間並無顯著差異( $p = 1$ )。

實驗組與對照組居住都市化程度依百分比大小依序為，鄉(42.5 vs. 41.79)、縣(25.41 vs. 24.39)、市(24.64 vs. 25.96)、省(7.44 vs. 7.86)，分佈情況大致相同，而慢性腎臟病病患居住於縣、市的人數百分比分佈與對照組恰好相反，實際的分佈大小可由圖 3.2 清楚看出，會發現慢性腎臟病病患居住於鄉、縣的比例會較沒有慢性腎臟病病患的人多出一些。由表 3.1 可看出，病患居住於北部與南部 (CKD：43.64, 35.01；Control：49.99, 29.83)的比例皆較中、東部 (CKD：18.82, 2.53；Control：17.62, 2.57)高出許多，而從圖 3.3 中又可清楚地看到，慢性腎臟病病患相較於沒有慢性腎臟病的病患居住於中南部的比例又較高。在月收入方面皆偏低(小於 NTD 3,5000)，而圖 3.4 可清楚看出，收入大於 3,5000 的慢性腎臟病病患相較於沒有慢性腎臟病病患的組別比例來的低，且發現慢性腎臟病病患與沒有慢性腎臟病病患的病人在居住都市化程度、居住地區以及收入高低上，皆達非常顯著之差異( $p < 0.001$ )。

表 3.1 實驗組及對照組之社會人口特徵與合併症分佈情形(n = 154,872)

Variable	Patients with CKD (n=38,718)		Controls cohort (n= 116,154)		p-value
	Total ( n )	Percent ( % )	Total ( n )	Percent ( % )	
<b>Gender</b>					1.00
Male	20,286	52.39	60,858	52.39	
Female	18,432	47.61	55,296	47.61	
<b>Age mean(SD)</b>	56.59(16.98)		54.52(16.68)		
<b>Age Group</b>					1.00
20-39	7,218	18.64	21,654	18.64	
40-59	14,585	37.67	43,755	37.67	
≥60	16,915	43.69	50,745	43.69	
<b>Urbanization</b>					<0.001
Special municipality	9,542	24.64	30,150	25.96	
Provincial city	2,882	7.44	9,133	7.86	
County-administered city	9,839	25.41	28,326	24.39	
Township	16,455	42.5	48,545	41.79	
<b>Geography</b>					<0.001
Northern	16,897	43.64	58,061	49.99	
Central	7,287	18.82	20,462	17.62	
Southern	13,554	35.01	34,648	29.83	
Eastern	980	2.53	2,983	2.57	
<b>Income ( NTD )</b>					<0.001
0-17999	18,283	47.22	53,695	46.23	
18000-34999	15,981	41.28	46,853	40.34	
≥35000	4,454	11.5	15,606	13.44	
<b>Comorbidities</b>					
<b>Autoimmune disease</b>					
Dermatomyositis	74	0.19	132	0.11	<0.001
Polymyositis	87	0.22	158	0.14	<0.001
Rheumatoid arthritis	1,779	4.59	2,888	2.49	<0.001
Sjögren syndrome	1,158	2.99	2,340	2.01	<0.001
<b>Otitis media</b>	2709	7	6505	5.6	<0.001
<b>Diabetes mellitus</b>	10,478	27.06	16,813	14.47	<0.001
<b>Leukemia</b>	105	0.27	160	0.14	<0.001

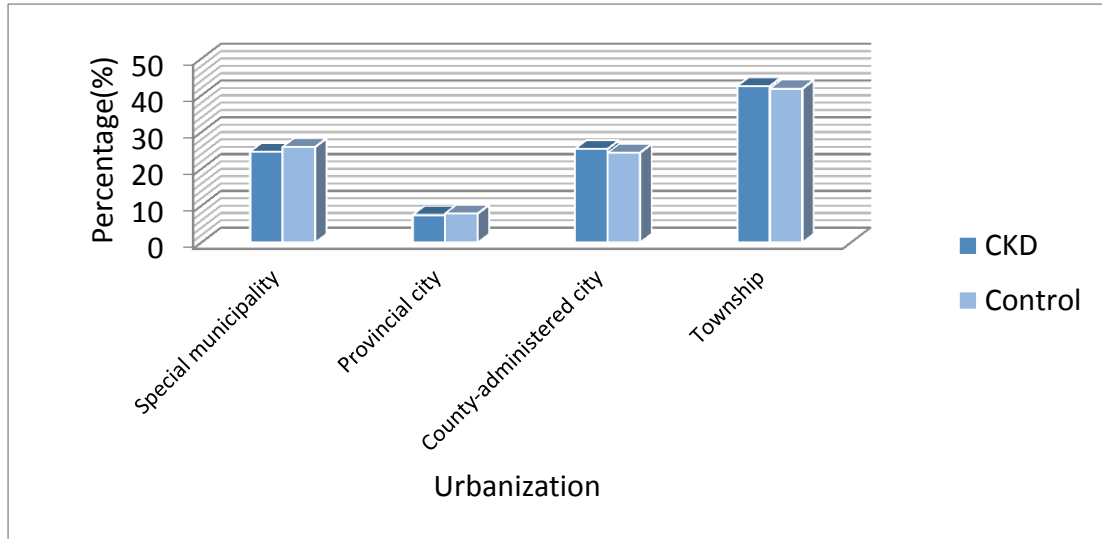


圖 3.2 實驗組及對照組之都市化程度分佈情形

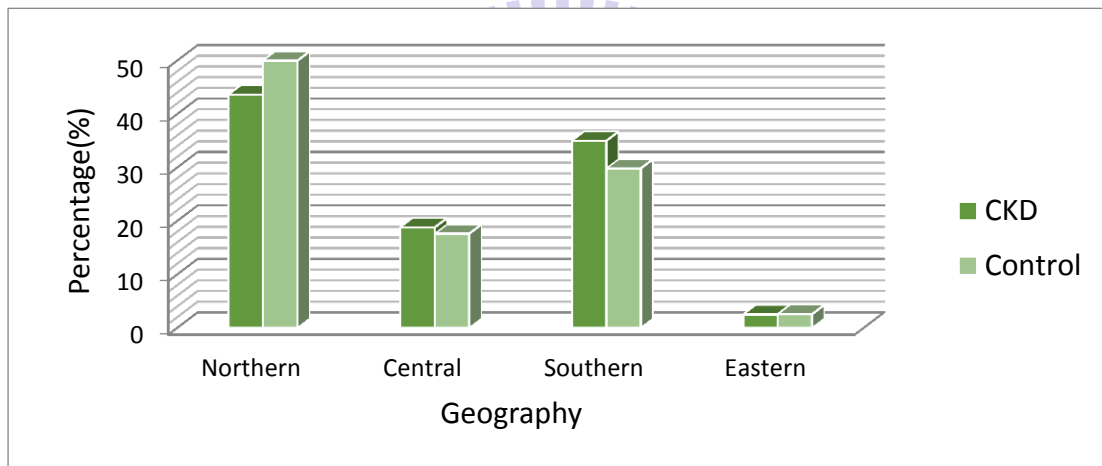


圖 3.3 實驗組及對照組之居住地區分佈情形

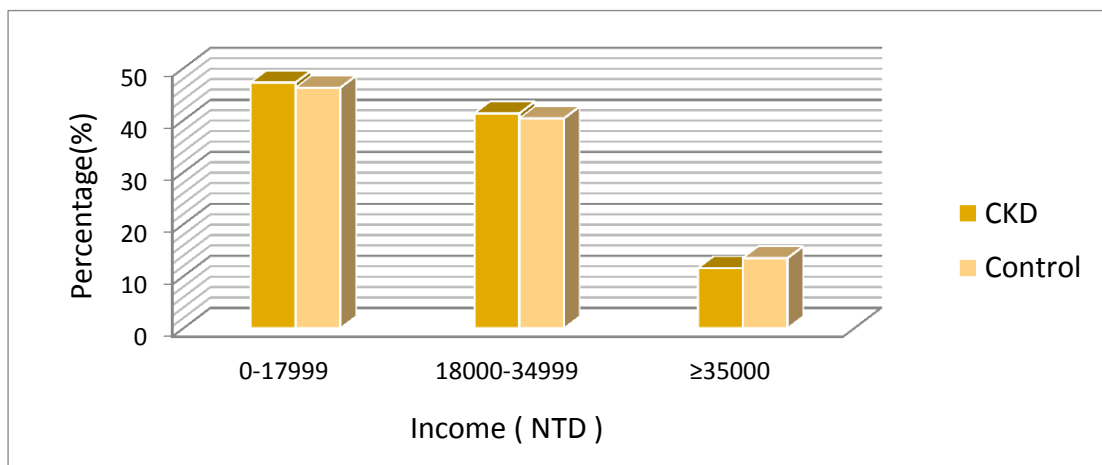


圖 3.4 實驗組及對照組之收入分佈情形



由表 3.1 中可看到在使用了卡方檢定進行分析後，本研究所挑選出的合併症在慢性腎臟病患與對照組中皆具有非常顯著之差異( $p < 0.001$ )，且在慢性腎臟病患者中得到這些合併症的比例皆較對照組來的高(皮膚炎：0.19% vs. 0.11%；多發性肌炎：0.22% vs. 0.14%；類風濕性關節炎：4.59% vs. 2.49%；乾燥綜合症：2.99% vs. 2.01%；中耳炎：7% vs. 5.6%；糖尿病：27.06% vs. 14.47%；白血病：0.27% vs. 0.14%)，其中又以類風溼性關節炎、乾燥綜合症、中耳炎以及糖尿病所罹患的人數最多，如圖 3.5 所顯示。

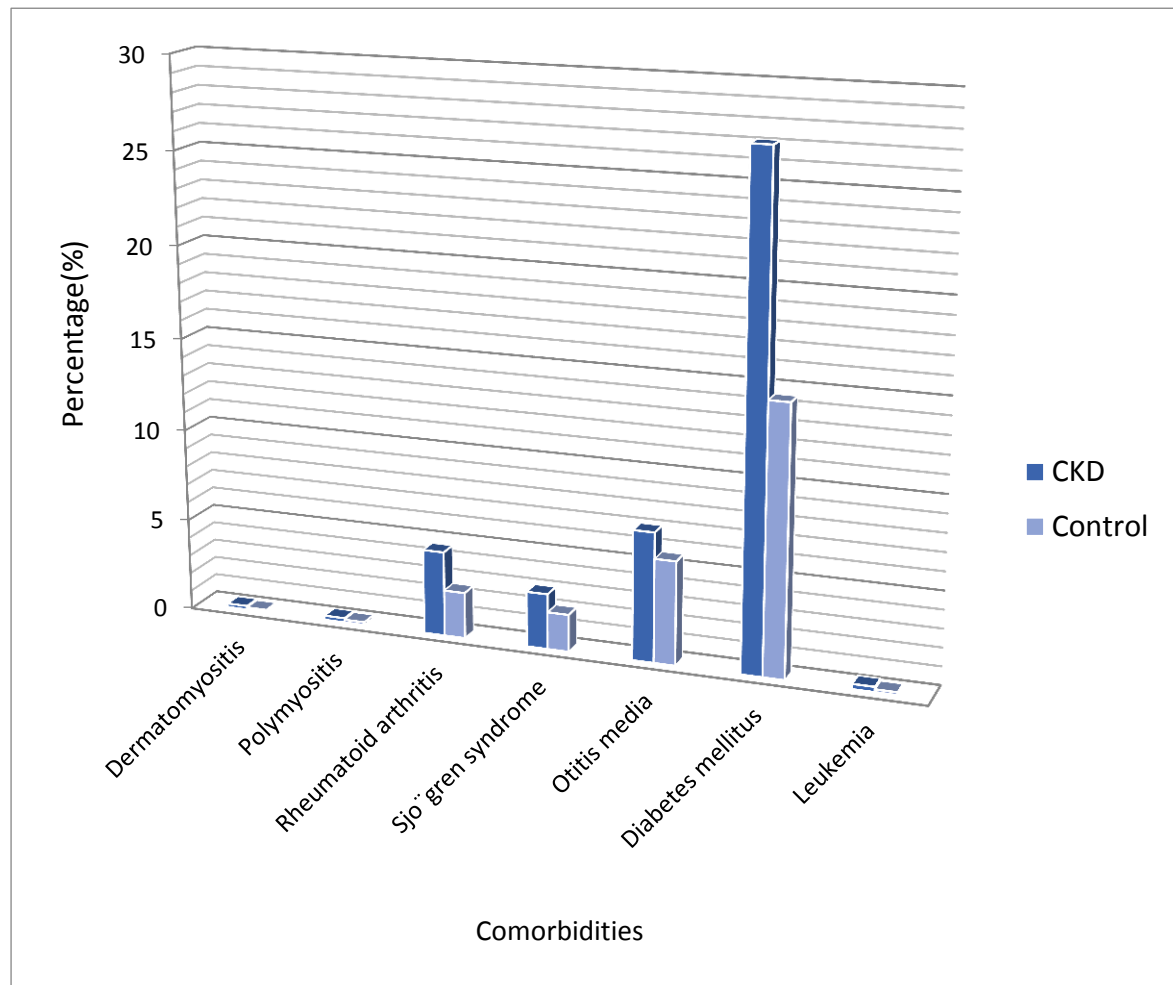


圖 3.5 實驗組及對照組之合併症分佈情形

### 3.2 實驗組與對照組經過三年追蹤後有無罹患梅尼爾氏症之顯著性

表 3.2 為實驗組與對照組在經過三年追蹤後，最後有無罹患梅尼爾氏症的人數，實驗組與對照組最後罹患梅尼爾氏症的病患相較於沒罹患梅尼爾氏症的比例低許多，雖然如此，由表 3.2 卻也可以看出實驗組-慢性腎臟病病患最終罹患梅尼爾氏症的比例(0.27%)也較對照組-沒有慢性腎臟病病患的比例(0.16%)來的高，並在使用卡方檢定進行檢測後，進一步證明實驗組與對照組有無罹患梅尼爾氏症達統計學上的顯著意義( $p < 0.001$ )。

表 3.2 實驗組與對照組經過三年追蹤後有無罹患梅尼爾氏症之顯著性

Development of Meniere's disease	Patients with CKD n (%)	Controls cohort n (%)	<i>p-value</i>
Yes	104(0.27)	181(0.16)	<0.001
No	38,614(99.73)	115,973(99.84)	
Total	38,718	116,154	

### 3.3 實驗組與對照組罹患梅尼爾氏症於各變數之差異

由表 3.2 可以知道有無慢性腎臟病與經過三年追蹤後是否罹患梅尼爾氏症具有顯著的關係，那麼在經過三年追蹤後罹患梅尼爾氏症的病患在實驗組( $n=104$ )與對照組( $n=181$ )中的年紀、性別、居住都市化程度、地區、收入以及合併症分佈上是否有所不同，且是否具有顯著差異，我們亦統計於表 3.3 以及圖 3.6 至 3.12 中顯示。

從下表 3.3 中可看到實驗組與對照組在經過三年追蹤後罹患梅尼爾氏症的病患( $n=104$ ; 181)平均年齡相較於表 3.1 中之實驗組與對照組( $n=38,718$ ; 116,154)之平均年齡都有升高的趨勢，而罹患梅尼爾氏症的病患在實驗組中的平均年齡又較控制組來的低，在經過卡方統計檢定後顯示年紀區間(20-39; 40-59; 60+)與實驗組中罹患梅尼爾氏症以及對照組中罹患梅尼爾氏症具顯著差異( $p < 0.05$ )，圖 3.6 可清楚看到罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組年紀分佈的差異，發現罹患梅尼爾氏症的實驗組在 60 歲以下時的比例都較罹患梅尼爾氏症的對照組來的高，然而考慮到年紀區間的範圍以 20 歲來定義過為廣泛，圖 3.7 進一步將年紀區間縮小為 10 歲為一類別探究其分佈趨勢是否有所改變，確實在以 10 歲為一年紀區間大小的情況下，發現 60 歲以下慢性腎臟病病患罹患梅尼爾氏症者的確較沒有慢性腎臟病罹患梅尼爾氏症者比例來的高，然而，60 歲以上有慢性腎臟病罹患梅尼爾氏症的病患比例卻不一定皆小於沒有慢性腎臟病罹患梅尼爾氏症者。

表 3.3 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組之人口特徵與合併症分佈(n = 285)

	CKD with MD (n=104)		Controls with MD (n= 181)		
Variable	Total ( n )	Percent ( % )	Total ( n )	Percent ( % )	p-value
<b>Gender</b>					0.16
Male	48	46.15	68	37.57	
Female	56	53.85	113	62.43	
<b>Age mean(SD)</b>	60.67(15.68)		62.74(13.82)		
<b>Age Group</b>					<0.05
20-39	13	12.50	9	4.97	
40-59	33	31.73	52	28.73	
≥60	58	55.77	120	66.30	
<b>Urbanization</b>					0.53
Special municipality	20	19.23	45	24.86	
Provincial city	9	8.65	10	5.52	
County-administered city	30	28.85	46	25.41	
Township	45	43.27	80	44.20	
<b>Geography</b>					0.60
Northern	40	38.46	59	32.60	
Central	17	16.35	25	13.81	
Southern	43	41.35	88	48.62	
Eastern	4	3.85	9	4.97	
<b>Income ( NTD )</b>					0.82
0-17999	55	52.88	89	49.17	
18000-34999	42	40.38	80	44.20	
≥35000	7	6.73	12	6.63	
<b>Comorbidities</b>					
<b>Autoimmune disease</b>					
Dermatomyositis	2	1.92	0	0	0.06
Polymyositis	1	0.96	0	0	0.19
Rheumatoid arthritis	9	8.65	14	7.73	0.78
Sjögren syndrome	8	7.69	7	3.87	0.16
<b>Otitis media</b>	8	7.69	15	8.29	0.86
<b>Diabetes mellitus</b>	39	37.50	44	24.31	<0.05
<b>Leukemia</b>	1	0.96	1	0.55	0.69

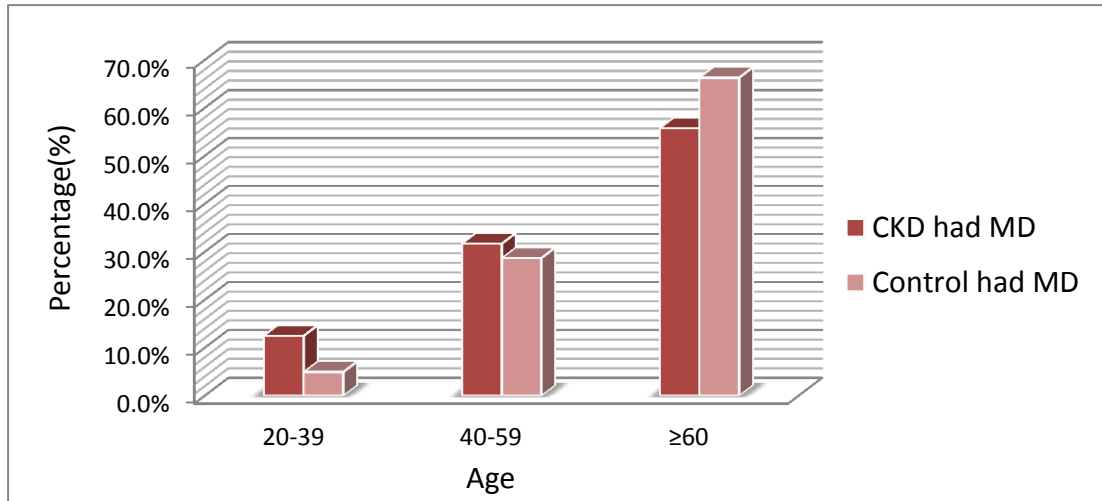


圖 3.6 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組年紀分佈差異

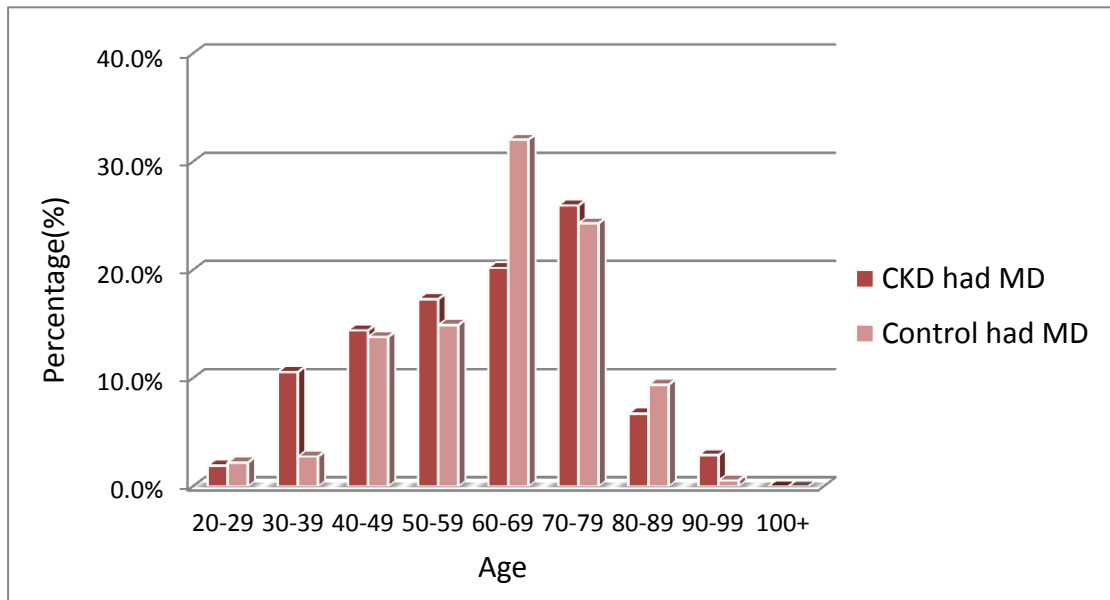


圖 3.7 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組中以十歲為區間之年紀分佈差異

實驗組及對照組在經過三年的追蹤後罹患梅尼爾氏症者的性別數值統計顯示於表 3.3 中，而下圖 3.8 可以清楚看到性別在皆有罹患梅尼爾氏症的實驗組及對照組中的分佈差異，有慢性腎臟病的病患罹患梅尼爾氏症者男性較沒有慢性腎臟病的病患罹患梅尼爾氏症者來的高，而女性則相反，在比例上雖顯示男女有所差異，但在使用了卡方檢定進行檢測分析後發現性別對於實驗組中罹患梅尼爾氏症以及對照組中罹患梅尼爾氏症者並沒有顯著的差異( $p=0.16$ )。

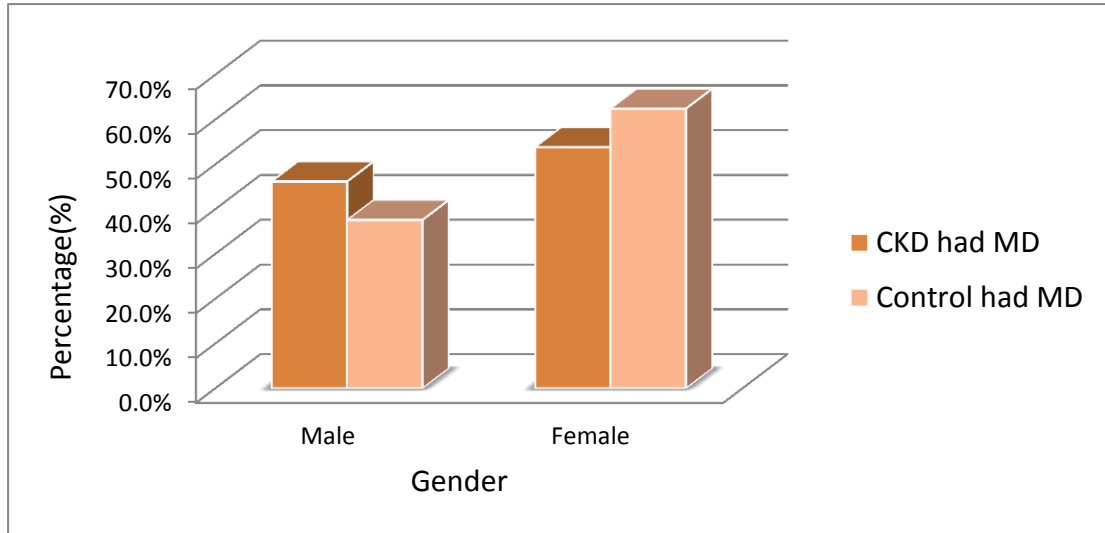


圖 3.8 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組性別分佈差異

表 3.1 實驗組(n=38,718)與對照組(n=116,154)在居住都市化程度、居住地區、收入上都可以看到有明顯的顯著差異( $p < 0.001$ )，然而，若針對在經過三年追縱後發現有梅尼爾氏症的病患討論實驗組(n=104)與對照組(n=181)的差異時，都市化程度、居住地區、收入經過卡方檢定後皆已不具有顯著差異( $p = 0.53$ ;  $p = 0.60$ ;  $p = 0.82$ )，且由圖 3.9 至 3.11 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組居住都市化程度、居住地區、收入之分佈圖發現有慢性腎臟病而罹患梅尼爾氏症的病患居住在省、縣、中北部以及收入在一萬八以下的比例較沒有慢性腎臟病而罹患梅尼爾氏症者的比例來的高，但由於這三項變數對於有沒有罹患慢性腎臟病而罹患梅尼爾氏症統計上並無顯著差異，因此予以討論並無太大的意義。

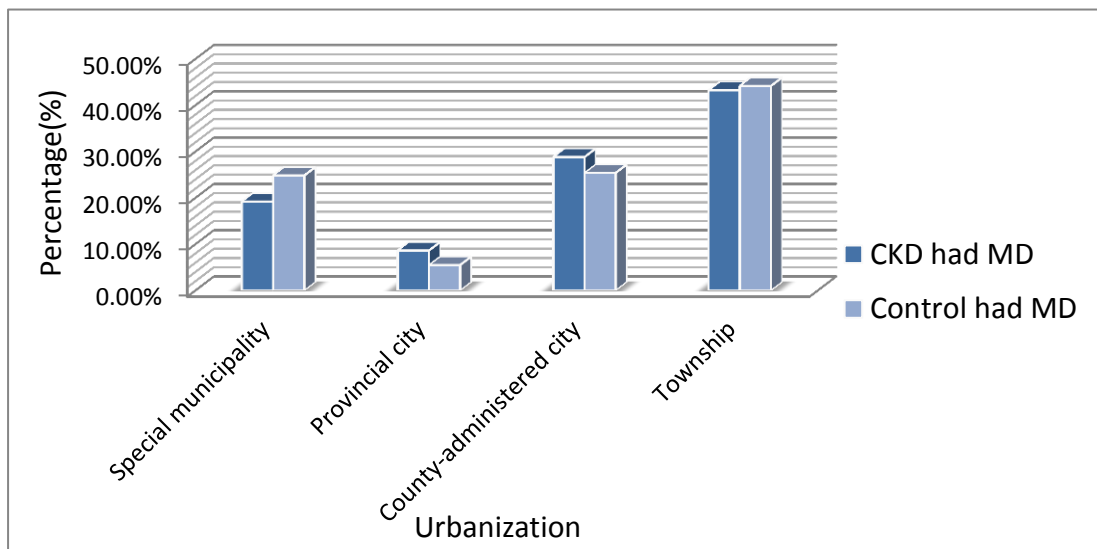


圖 3.9 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組居住都市化程度之分佈差異



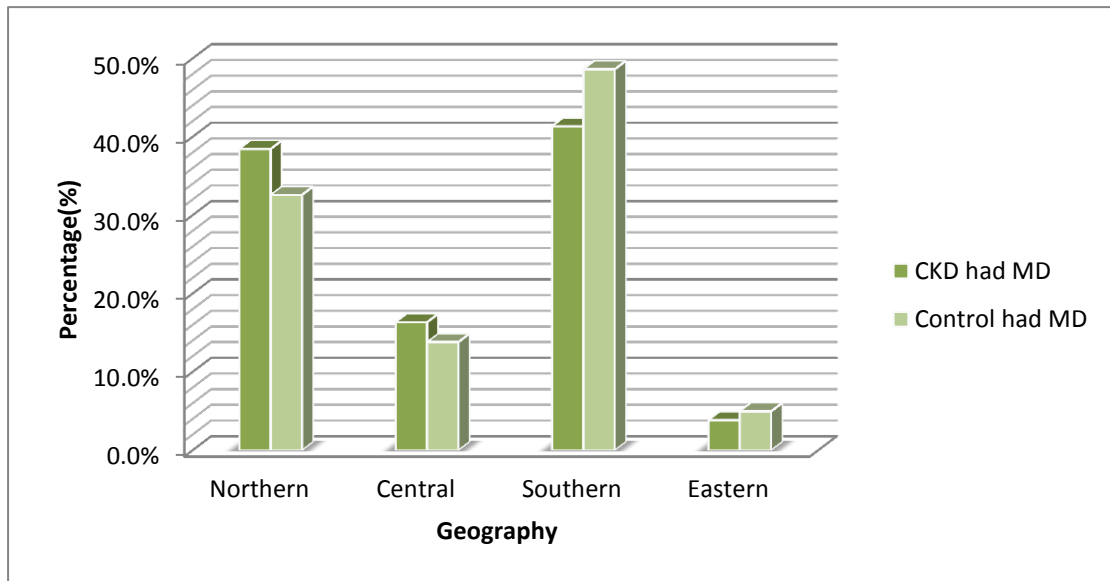


圖 3.10 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組居住地區之分佈差異

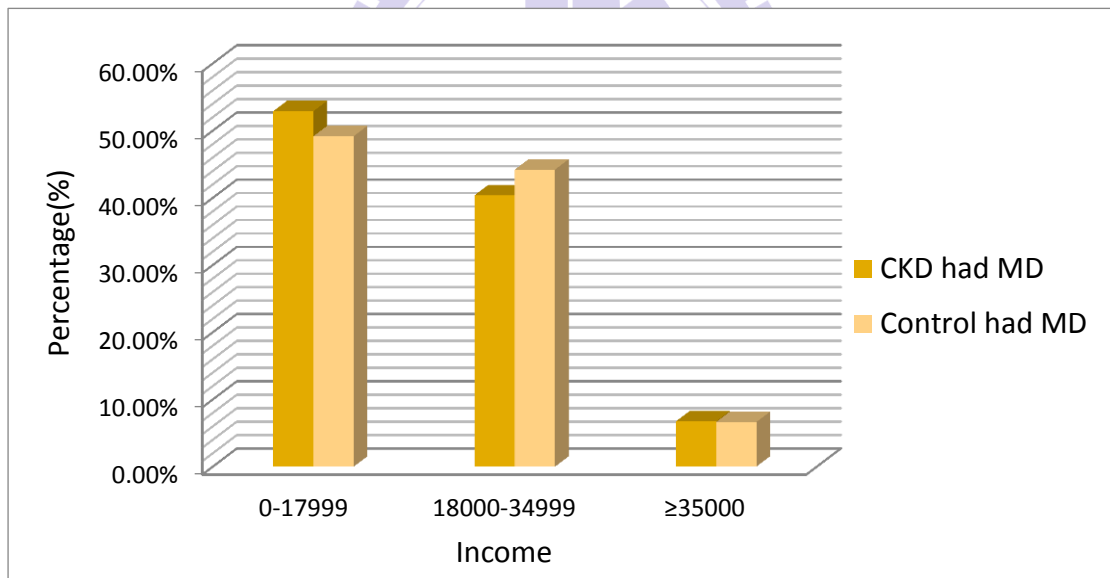


圖 3.11 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組收入之分佈差異

在表 3.3 中所顯示於實驗組及對照組中罹患梅尼爾氏症的合併症數據統計以及顯著性檢定上可以發現除了中耳炎外，其餘的合併症在實驗組中罹患梅尼爾氏症的比例皆較對照組罹患梅尼爾氏症的比例來的高，而使用卡方檢定進行顯著性的分析後，發現原本於表 3.1 中合併症在實驗組及對照組中皆有顯著差異( $p < 0.001$ )的情況已有所不同，糖尿病為合併症中唯一仍具有顯著差異的合併症( $p < 0.05$ )，繼續由圖 3.12 中所顯示的實驗組及對照組罹患梅尼爾氏症的分佈情況可

以看到糖尿病於實驗組中又相較於對照組的比例高出許多，這樣的情況顯示慢性腎臟病患者有糖尿病合併症者可能是實驗組以及對照組罹患梅尼爾氏症差異的因素之一。

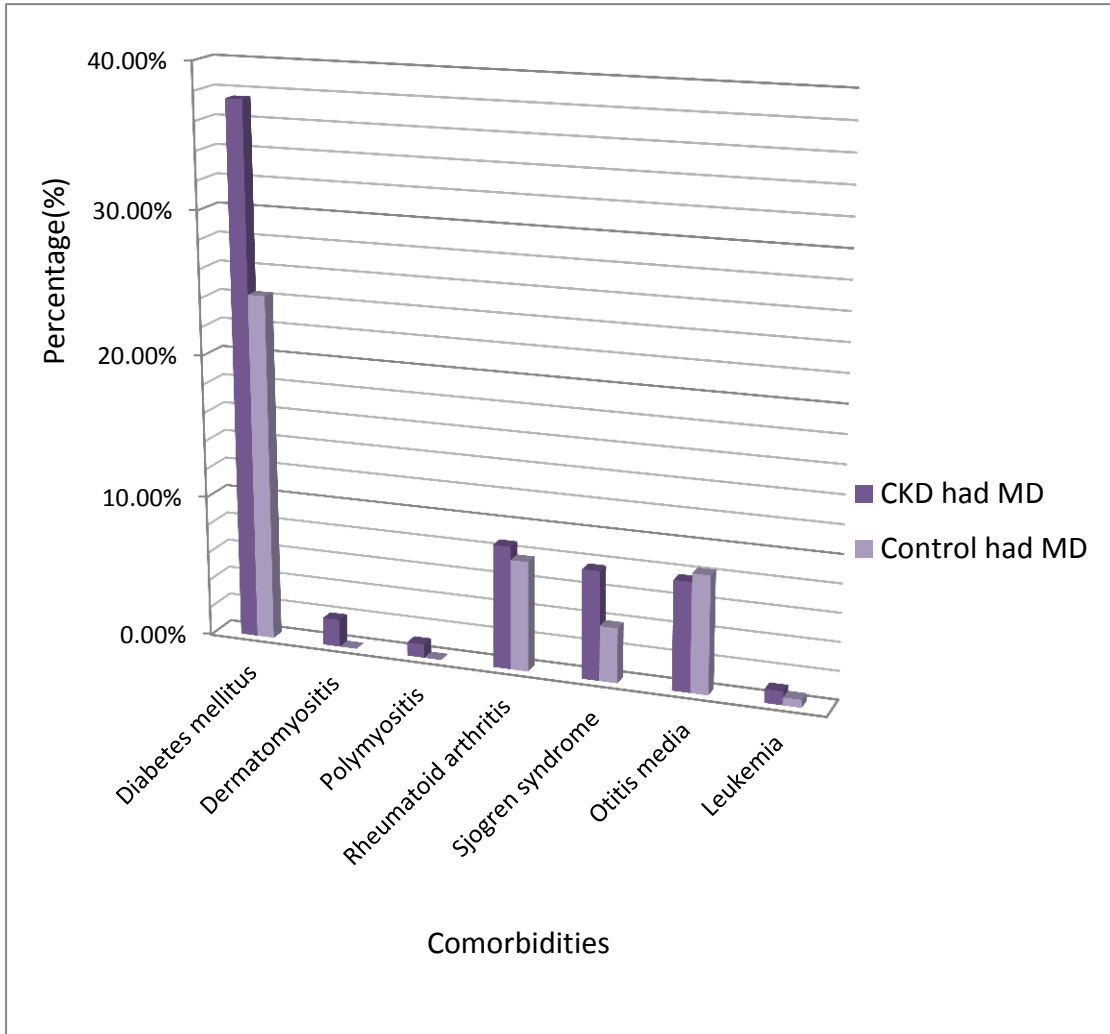


圖 3.12 罹患梅尼爾氏症者於實驗組及對照組合併症之分佈差異

### 3.4 實驗組經過三年追蹤後有無罹患梅尼爾氏症於各變數之差異

上一章節中，我們分析了實驗組及對照組都患有梅尼爾氏症的群體在社會人口特徵和合併症中是否有所差異，進一步的我們也想知道，有慢性腎臟病的病患罹患梅尼爾氏症與沒有罹患梅尼爾氏症者在社會人口特徵以及合併症中有什麼差異，因此接續做了表 3.4 的慢性腎臟病患者有無罹患梅尼爾氏症之社會人口特徵與合併症統計分佈表，圖 3.13 至 3.19 則對各變項使用圖表的方式清楚呈現分佈的差異。

表 3.4 慢性腎臟病患者有無罹患梅尼爾氏症之人口特徵與合併症分佈(n = 38,718)

	CKD with MD (n=104)		CKD without MD (n= 38,614)		
Variable	Total ( n )	Percent ( % )	Total ( n )	Percent ( % )	p-value
<b>Gender</b>					0.20
Male	48	46.15	20,238	52.41	
Female	56	53.85	18,376	47.59	
<b>Age mean(SD)</b>	60.67(15.68)		56.08(16.98)		
<b>Age Group</b>					<0.05
20-39	13	12.50	7,205	18.66	
40-59	33	31.73	14,552	37.69	
≥60	58	55.77	16,857	43.66	
<b>Urbanization</b>					0.58
Special municipality	20	19.23	9,522	24.66	
Provincial city	9	8.65	2,873	7.44	
County-administered city	30	28.85	9,809	25.40	
Township	45	43.27	16,410	42.50	
<b>Geography</b>					<0.001
Northern	40	38.46	16,857	43.66	
Central	17	16.35	7,270	18.83	
Southern	43	41.35	13,511	34.99	
Eastern	4	3.85	976	2.53	
<b>Income ( NTD )</b>					0.25
0-17999	55	52.88	18,228	47.21	
18000-34999	42	40.38	15,939	41.28	
≥35000	7	6.73	4,447	11.52	
<b>Comorbidities</b>					
<b>Autoimmune disease</b>					
Dermatomyositis	2	1.92	72	0.19	<0.001
Polymyositis	1	0.96	86	0.22	0.11
Rheumatoid arthritis	9	8.65	1,770	4.58	<0.05
Sjögren syndrome	8	7.69	1,150	2.98	<0.01
<b>Otitis media</b>	8	7.69	15	6.99	0.78
<b>Diabetes mellitus</b>	39	37.50	10,439	27.03	<0.05
<b>Leukemia</b>	1	0.96	104	0.27	0.18

由表 3.4 我們可以看到慢性腎臟病患中罹患梅尼爾氏症的平均年齡為 60.67 歲，而慢性腎臟病患中沒有罹患梅尼爾氏症的平均年齡則為 56.08 歲，相較於罹患梅尼爾氏症者的平均年齡年輕許多，本研究所訂的年紀區間(20-39;40-59;60+)和慢性腎臟病患者、無罹患梅尼爾氏症在使用了卡方檢定後顯示具有顯著的統計意義( $p < 0.05$ )，圖 3.13 清楚看出慢性腎臟病患罹患梅尼爾氏症者相較於沒有罹

患梅尼爾氏症者 60 歲以上的比例高出許多，圖 3.14 以十歲為年紀區間重新統計慢性腎臟病患有、無罹患梅尼爾氏症者的年紀分佈，我們發現 60 歲以下沒有罹患梅尼爾氏症的慢性腎臟病人數比例確實有較罹患梅尼爾氏症的腎病友有較多的情況，而 60 歲以上的腎臟病患則以 60-79 歲的年紀區間中罹患梅尼爾氏症者較沒罹患梅尼爾氏症者為多。

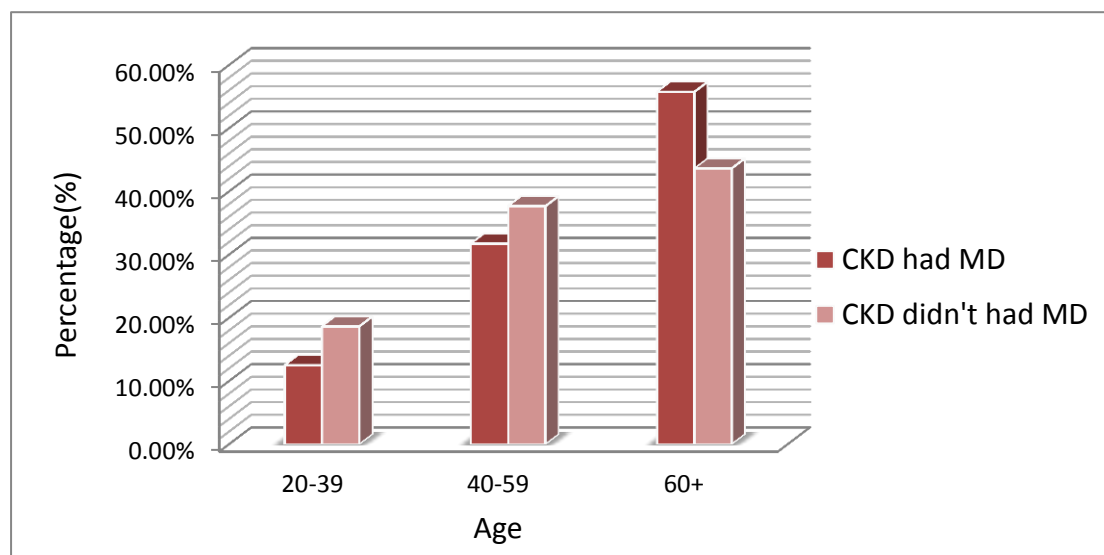


圖 3.13 慢性腎臟病患有無罹患梅尼爾氏症之年紀分佈差異

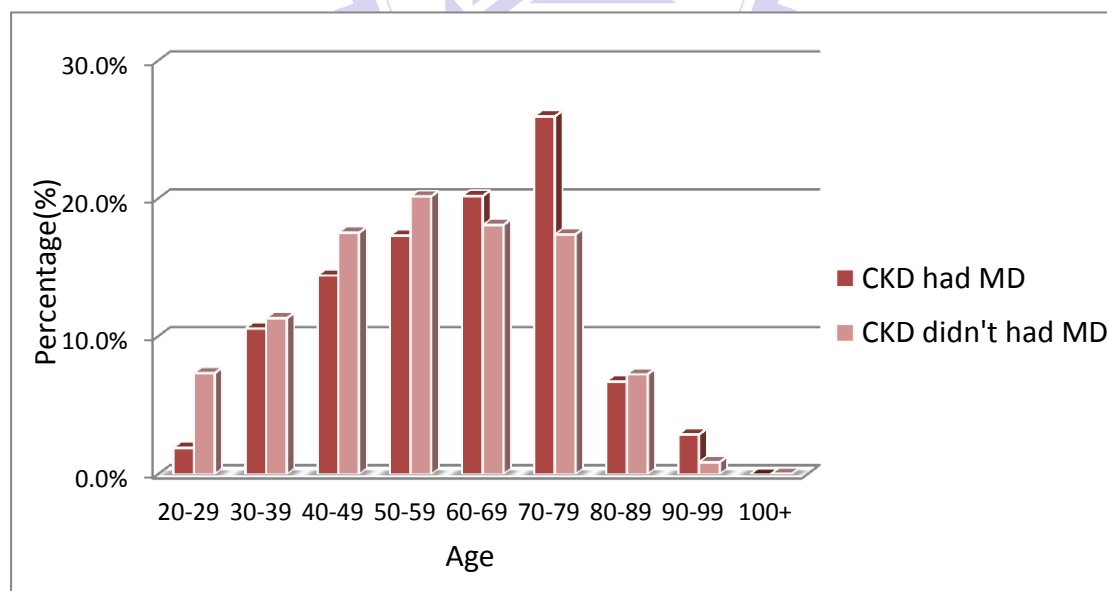


圖 3.14 慢性腎臟病患有無罹患梅尼爾氏症以十歲為區間之年紀分佈差異

圖 3.15 清楚顯示了慢性腎臟病患有、無罹患梅尼爾氏症在性別上的差異，然而透過表 3.4 所呈現的卡方檢定統計數據所顯示，性別於慢性腎臟病友有、無罹患梅尼爾氏症並沒有顯著關係( $p=0.20$ )，因此於圖表中所顯示的差異探討價值並不高。

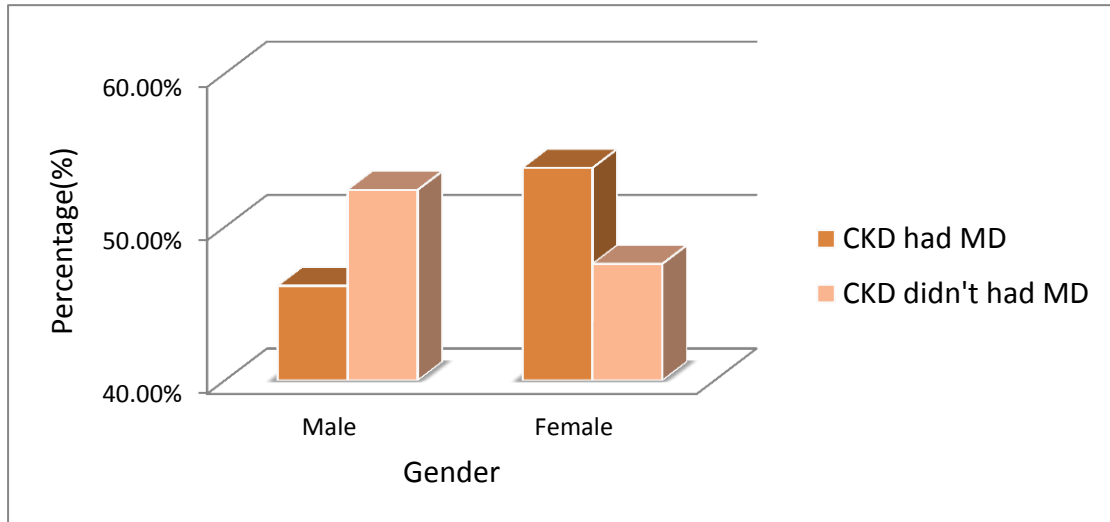


圖 3.15 慢性腎臟病患有無罹患梅尼爾氏症之性別分佈差異

慢性腎臟病患有罹患梅尼爾氏症以及沒有罹患梅尼爾氏症在居住都市化程度、居住地區以及收入的分佈如表 3.4 所呈現，圖 3.16 至圖 3.18 則用圖表的方式呈現清楚的組別間之差異性，然而在居住都市化程度、居住地區以及收入這三個變項中使用了卡方檢定對慢性腎臟病患有、無罹患梅尼爾氏症進行差異性檢定後發現具有統計上顯著差異的為居住地區( $p < 0.001$ )，其餘的居住都市化程度( $p = 0.58$ )、收入( $p = 0.25$ )都不具統計上的顯著差異，進一步觀察圖 3.17 具有統計上顯著差異的居住地區在腎病友中有、無罹患梅尼爾氏症的差異，我們發現腎病友有梅尼爾氏症者居住在東南部的比例有較高的傾向。



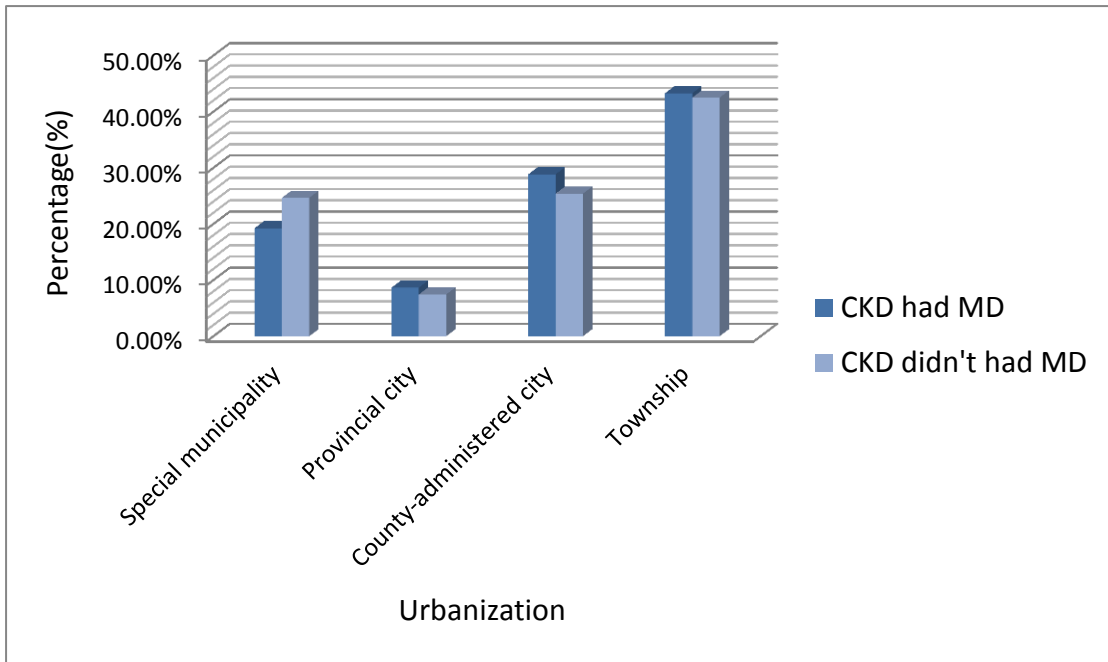


圖 3.16 慢性腎臟病患有無罹患梅尼爾氏症之居住都市化程度分佈差異

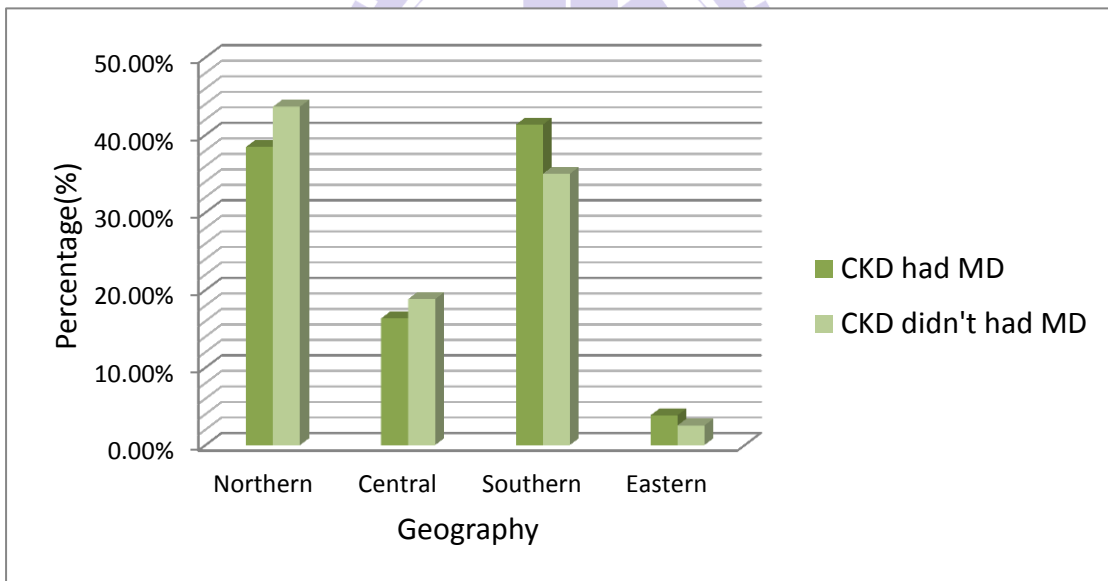


圖 3.17 慢性腎臟病患有無罹患梅尼爾氏症之居住地區分佈差異

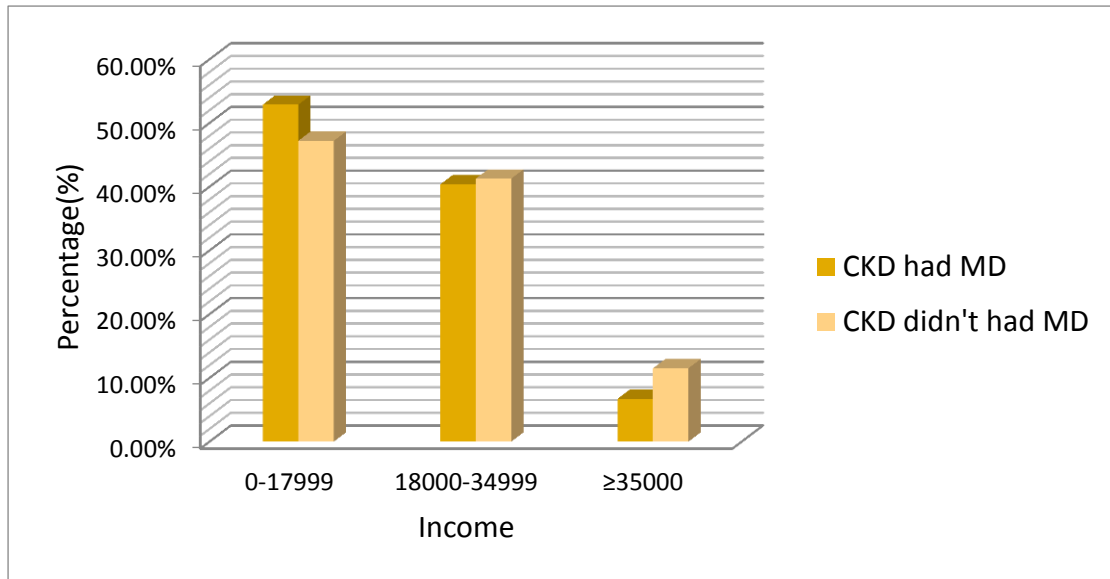


圖 3.18 慢性腎臟病患有無罹患梅尼爾氏症之收入分佈差異

在合併症於腎臟病患中有、無罹患梅尼爾氏症的差異分析上，表 3.4 清楚的顯示統計數據值供了解，在經過卡方檢定進行差異性分析後，具有統計上顯著差異的合併症為皮膚炎( $p < 0.001$ )、類風溼性關節炎( $p < 0.05$ )、乾燥綜合症( $p < 0.01$ )以及糖尿病( $p < 0.05$ )，而其餘的多發性皮膚炎( $p = 0.11$ )、中耳炎( $p = 0.78$ )和白血病( $p = 0.18$ )合併症則不具有統計上顯著之差異，觀察圖 3.19 展示的慢性腎臟病患有、無罹患梅尼爾氏症在合併症上的差異，我們發現腎病友有梅尼爾氏症者相較於沒有梅尼爾氏症者合併症都有較高的比例趨勢。

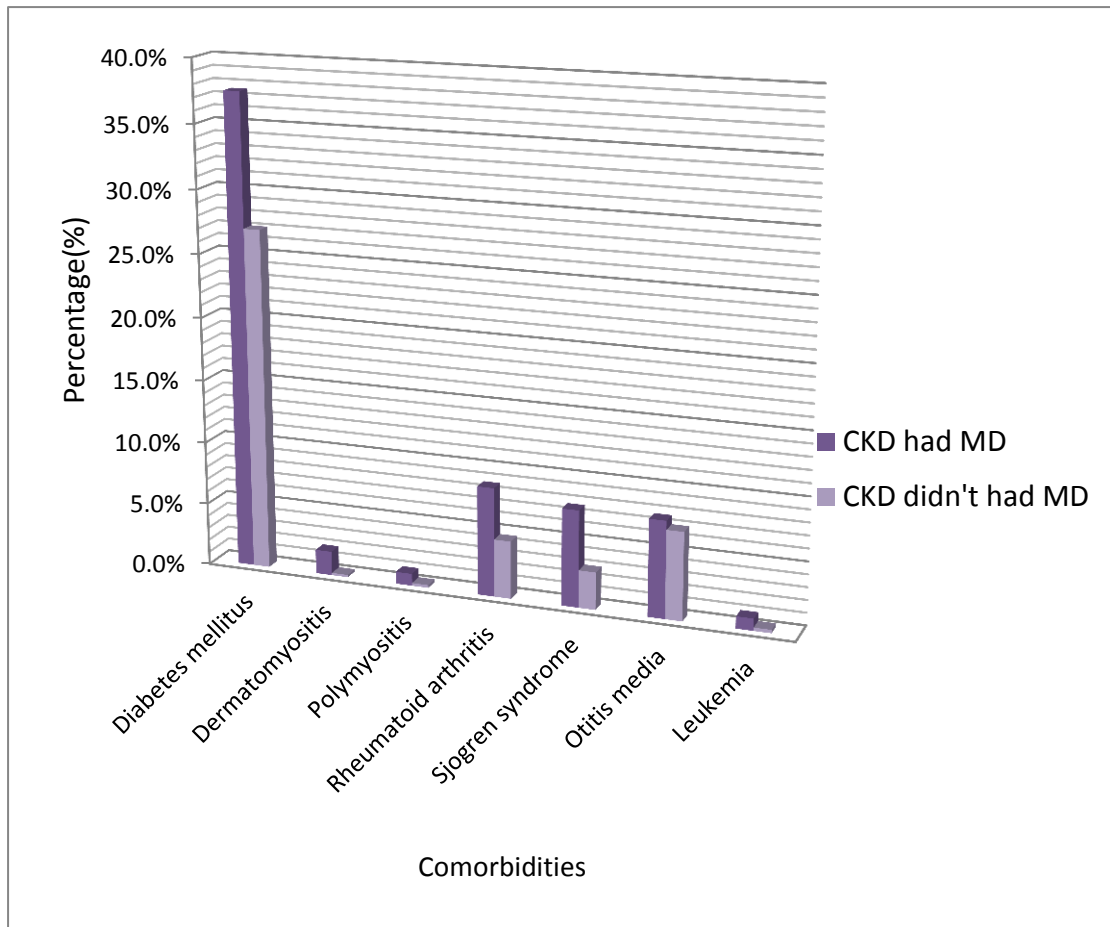


圖 3.19 慢性腎臟病患有無罹患梅尼爾氏症之合併症分佈差異

### 3.5 慢性腎臟病與潛在因子罹患梅尼爾氏症之校正前後風險比

以 Cox proportional hazard model 分析樣本資料，依變數以是否罹患梅尼爾氏症與追蹤時間來表示，自變數則為慢性腎臟病、性別、年紀區間、居住都市化程度、居住地區、收入以及合併症等可能影響梅尼爾氏症之罹患因子來表示。由表 3.5 可以看到原始資料在經過潛在影響因子的校正後，風險比(hazard ratio, HR)有微低的趨勢，而校正的因子則包括性別、年紀等重要影響因子，以及於表 3.1 中顯示有顯著差異之居住都市化程度、居住地區以及收入等變項，另外，合併症的校正因子則選擇表 3.5 中原始資料有顯著差異的變數進行校正，有顯著差異之合併症包含皮肌炎、類風濕性關節炎、乾燥綜合症、糖尿病以及白血病等變項。

在經過校正後，慢性腎臟病罹患梅尼爾氏症的風險比為 1.58 (95 % CI = 1.24 – 2.02)，達顯著差異( $p < 0.001$ )。女性相較於男性有較高的風險(HR = 1.46；95 % CI = 1.15 – 1.85)罹患梅尼爾氏症，且達統計上的顯著差異( $p < 0.01$ )。40-59 歲的病患相較於 20-39 歲的病患較高的風險罹患梅尼爾氏症(HR = 1.72；95 % CI =

1.07 – 2.76)，達顯著差異( $p < 0.05$ )；而大於 60 歲的病患相較於 20-39 歲的病患有更高的風險罹患梅尼爾氏症(HR = 3.00；95 % CI = 1.91 – 4.71)，呈非常顯著之差異( $p < 0.001$ )，由此可看出，隨著年紀區間的增長，罹患梅尼爾氏症的風險也一併增高。

有皮膚炎的病患相較於沒有皮膚炎的病患在經過校正後，罹患梅尼爾氏症的風險依舊相當的高(HR = 4.37；95 % CI = 1.08 – 17.63)且呈顯著的統計差異( $p < 0.05$ )。有類風濕性關節炎的病患相較於沒有類風濕性關節炎的病患在經過校正後亦呈顯著差異( $p < 0.01$ )且得梅尼爾氏症的風險來得高(HR = 1.96；95 % CI = 1.27 – 3.02)。在校正過後，有乾燥綜合症的病患相較於沒有乾燥綜合症的病患得梅尼爾氏症的風險來得高(HR = 1.80；95 % CI = 1.06 – 3.05)且有顯著差異( $p < 0.05$ )。同樣的，校正過後有糖尿病的病患相較於沒有糖尿病的病患罹患梅尼爾氏症的風險亦較高(HR = 1.44；95 % CI = 1.11 – 1.87)，且仍然呈顯著差異( $p < 0.01$ )。在原始資料有白血病的病人相較於無白血病的病人有高度風險罹患梅尼爾氏症(HR = 4.58；95 % CI = 1.14 – 18.39)且具顯著差異( $p < 0.05$ )，然而，在經過校正後，白血病風險雖仍高(HR = 3.42；95 % CI = 0.85 – 13.84)，但卻已不具統計上之顯著差異( $p = 0.084$ )。

總言之，眾合併症在經過校正過後，除了白血病不具顯著差異外，皮膚炎、類風濕性關節炎、乾燥綜合症、糖尿病等皆仍具顯著差異，其中，尤以有皮膚炎的病患罹患梅尼爾氏症的風險最大(HR = 4.37)，再者自身免疫性疾病中的類風濕性關節炎與乾燥綜合症的風險次之(HR = 1.96, 1.80)，最終，同屬慢性疾病的腎臟病病患以及糖尿病病患得到梅尼爾氏症的風險相較最低(HR = 1.58, 1.44)，但在罹患梅尼爾氏症風險上，已具足夠的解釋意義了。

表 3.5 慢性腎臟病與潛在因子罹患梅尼爾氏症之校正前後風險比

Variable	Crude	Adjusted <sup>a</sup>
	HR(95% CI)	HR(95% CI)
CKD	1.76(1.38-2.24)***	1.58(1.24 -2.02)***
<b>Sex</b>		
Male	1.00(Reference)	1.00(Reference)
Female	1.55(1.22-1.96)***	1.46(1.15-1.85)**
<b>Age group (years)</b>		
20-39	1.00(Reference)	1.00(Reference)
40-59	1.90(1.19-3.04)**	1.72(1.07 -2.76)*
≥60	3.58(2.30-5.58)***	3.00(1.91 -4.71)***
<b>Comorbidities</b>		
<b>Autoimmune disease</b>		
Dermatomyositis	5.27(1.31-21.19)*	4.37(1.08 -17.63)*
Polymyositis	2.12(0.30-15.10)	—
Rheumatoid arthritis	2.71(1.77-4.15)***	1.96(1.27-3.02)**
Sjo"gren syndrome	2.27(1.35-3.83)**	1.80(1.06-3.05)*
<b>Otitis media</b>	1.32(0.86-2.03)	—
<b>Diabetes mellitus</b>	1.86(1.44-2.40)***	1.44(1.11-1.87)**
<b>Leukemia</b>	4.58(1.14-18.39)*	3.42(0.85-13.84)

CI, confidence interval; HR, hazards ratio

<sup>a</sup> Adjusted for gender, age group, urbanization, geography, income and comorbidities

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$

### 3.6 Meniere's disease free survival curve 之圖形呈現

圖 3.20 為使用了 Cox regression model 所畫出的梅尼爾氏症累積生存曲線 (cumulative survival curves)，製作此張圖的目的是希望可以借由圖清楚看到在校正了有潛力的干擾因子後(包括性別、年紀、居住都市化程度、居住地區、收入、皮膚炎、類風濕性關節炎、乾燥綜合症、糖尿病與白血病)，經過三年的追蹤，兩組組別間是否有明顯的差異，且也能清楚看到慢性腎臟病患與沒有慢性腎臟病的病患在追蹤後的什麼時間點下離患梅尼爾氏症的比例。

圖 3.20 顯示，在使用 log rank test 方法進行實驗組與對照組之間的差異顯著程度之檢驗後，得到有慢性腎臟病的病患相較於沒有慢性腎臟病的病患，有顯著較低的 Meniere's disease-free survival rates ( $p < 0.001$ )，也就是說，有慢性腎臟病的病患相較於控制組有較高的機會得到梅尼爾氏症。



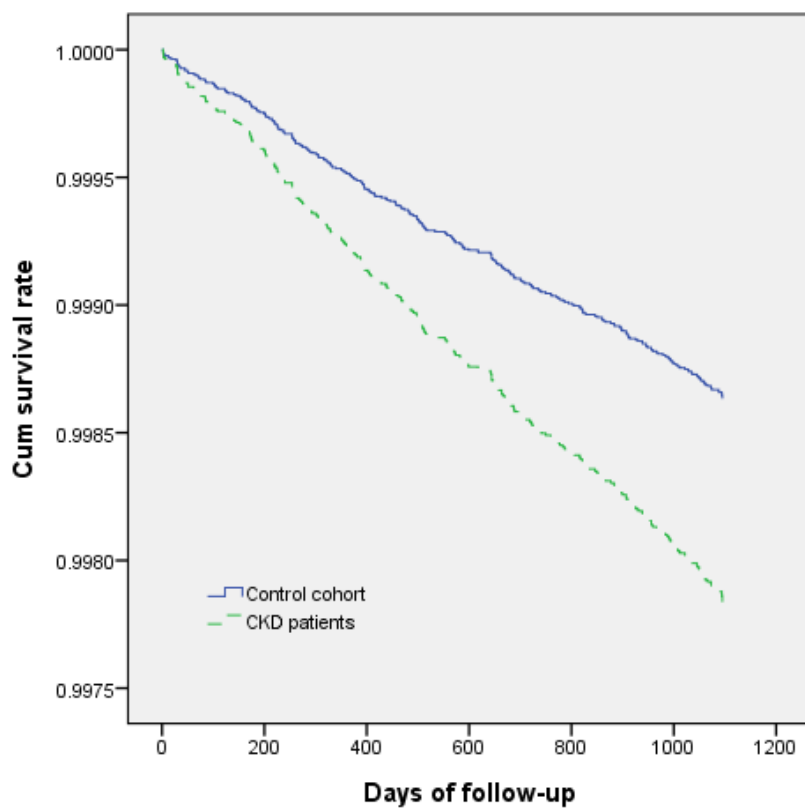


圖 3.20 基於 Cox regression model 在經過有潛力的影響因子校正過後，對實驗組以及對照組畫出 Meniere's disease free survival curve

## 第四章 討論

### 4.1 有慢性腎臟病的病患會增加梅尼爾氏症的罹患風險

由實驗結果我們可以發現實驗組與對照組在社會人口特徵以及合併症分佈上除了性別與年紀是以匹配的方式進行 1:3 的方式抽取所以沒有達統計上顯著差異外，其餘變項皆具有統計上的顯著差異，這樣的結果顯示本研究於一開始之實驗組及對照組在各變數上即是有所差異的(表 3.1 所呈現)，因此有、沒有慢性腎臟病導致梅尼爾氏症的引發也可能是有所相關的。

接著我們將經過三年追蹤後於實驗組及對照組中是否罹患梅尼爾氏症的病患進行統計，並了解有無慢性腎臟病對梅尼爾氏症的罹患是否有顯著差異，結果顯示雖然對照組是實驗組的三倍，但在比例上慢性腎臟病患罹患梅尼爾氏症的比例仍高於沒有慢性腎臟病罹患梅尼爾氏症的比例(0.27% vs. 0.16%)，且在經過顯著性的檢定後，發現有無慢性腎臟病對於梅尼爾氏症的罹患是具有顯著差異性的(表 3.2 所呈現)。

從本研究結果所顯示的累積生存曲線可以看到在經過影響因子的校正後，有慢性腎臟病的病患相較於沒有慢性腎臟病的病患有較高的風險會得到梅尼爾氏症(圖 3.20)，這篇論文可以說是第一篇直接探討慢性腎臟病與梅尼爾氏症這兩個疾病關係的研究，雖然早在 1924 年 Grahe 的研究就提到有腎炎(nephritis)的病患有高發生率的內耳功能障礙(inner ear dysfunction)，到 1976 年 Johnson 為了評估在慢性腎功能衰竭患者的聽力損失程度與類型，對 61 位接受血液透析的病患進行了檢查[109]，1981 年 Kusakari 所發表的研究使用 229 位透析病患探究聽力與前庭功能的障礙[110]，這些文獻都指出早在早期腎臟疾病甚至到末期需要血液透析的病患在耳病變上的障礙已被關注，然而對於本研究的主要探究目標-慢性腎臟病與梅尼爾氏症的風險關聯卻仍未有直接相關的文獻提出探討。

本研究的研究結果重點-慢性腎臟病會增加梅尼爾氏症的罹患風險，於研究結果的表 3.5 中所顯示，我們可以發現在尚未經過校正前有、無慢性腎臟病與梅尼爾氏症的罹患風險比(Hazard ratio)就已具有顯著差異且為 1.76，理所當然的，要探討彼此之間是否真正的風險關係，那麼就應該把干擾因子一併考慮，因此在經過尚未校正前，單一變數就具有統計顯著性的因子，我們並接著考慮進入校正，在經過校正所有可能導致梅尼爾氏症發生的干擾因子後，有慢性腎臟病而罹患梅尼爾氏症的風險比為 1.58(95 % CI = 1.24 - 2.02)，且仍舊有非常顯著的統計意義( $p < 0.001$ )。

雖然慢性腎臟病與梅尼爾氏症直接關聯的文獻目前少之又少，但仍有些許文獻值得我們蒐集探究而對慢性腎臟病與梅尼爾氏症進行連結，第一項連結為透析

引起的滲透壓不平衡，進而誘發淋巴水腫的發生，而淋巴水腫則已為目前大眾所熟知的梅尼爾氏症誘發病理因素之一，第二項連結為由於腎臟功能出現異常的腎病患，其排毒功能也連帶減弱，毒素的排除不易，進而使得聽力神經受損，導致聽力功能減退、平衡狀態出現問題等，第三項連結則是透過共同因子的存在，導致間接影響的可能，這三項連結於本研究的 1.5 相關研究探討章節中詳細提到，這些研究的關連因素使得我們的研究目標能夠透過統計數據更加強信服力。

## 4.2 皮炎、類風濕性關節炎、乾燥綜合症與梅尼爾氏症的關係

自體免疫疾病(autoimmune disease)是人體中一種認友為敵的疾病，所謂認友為敵，就是人體中的免疫系統攻擊自身正常細胞，抗體將人體中不是病毒或細菌的東西驅之體外，是一種正常免疫功能下降，而異常免疫功能卻上升的疾病。一種抗體可能形成多種不同的病症，例如「抗 SS-A/Ro 抗體」就可能同時可以導致乾燥綜合症與紅斑性狼瘡的發生。相似的，一種病症也可能由多種不同的抗體所引發，舉例來說，紅斑性狼瘡可能由「抗 SS-A/Ro 抗體」或「抗 Sm 抗體」等所導致。

在表格 3.1 中顯示，實驗組的自身免疫疾病相較於對照組都有較高的比例，且據統計上的顯著差異( $p < 0.001$ )，且以類風溼性關節炎以及乾燥綜合症相較於皮炎以及多發性肌炎患病的人為多，觀察罹患梅尼爾氏症的實驗組及對照組在自體免疫疾病中是否有顯著差異，結果發現皆不具顯著的統計差異(表 3.3 所示)，而在觀察腎臟病患罹患梅尼爾氏症與沒有罹患梅尼爾氏症在自身免疫疾病的差異，發現皮炎、類風溼性關節炎以及乾燥綜合症具有統計上的顯著差異(表 3.4 所示)，且腎臟病患罹患梅尼爾氏症也罹患這些自身免疫疾病的比例相較於沒有罹患梅尼爾氏症的比例來的高(圖 3.19 所示)。

關於自身免疫疾病與梅尼爾氏症之間的關係，已有研究提出自身免疫的機制與梅尼爾氏症的生理病理有所相似[97, 98]，雖然梅尼爾氏症的致病原因也相當的多，像是病毒感染、免疫系統介導機制等問題都可能導致梅尼爾氏症的發病。現今，在一些內耳疾病中已有大量的自身免疫機制的證據，這些內耳疾病包括了梅尼爾氏症、耳硬化症、漸進性感音性聽力損失和耳聾[99, 100]。據研究顯示，有 1/3 的梅尼爾氏症病患都是由於免疫系統組織上的問題而導致，雖然詳細的自身免疫性機制牽扯尚不明確[101, 102]，但仍有許多論點提到自身免疫的內耳疾病是如何產生的，其中的論點包括交叉反應(Cross-reactions)、旁觀者的自我攻擊(Bystander damage)、不耐症(Intolerance)[111]與遺傳因素(Genetic factors)[112]等四種。

在 2010 年的一篇研究中，Bovo 等人提出自身免疫似乎與 6% 的單邊梅尼爾氏症及 16% 的雙邊梅尼爾氏症有所相關[103]，關於這個結論的提出，靠的是下列的幾項充足的實驗資料：

1. 實驗通過注射抗原或單克隆抗體(monoclonal antibodies)可誘發水腫[104]。
2. 內耳抗原分子量 68 kDa, 58 kDa, 42 kDa and 28 kDa 可能是誘發豚鼠中自身免疫梅尼爾氏症的主要成份[105]。
3. 循環免疫複合物的沉積，可能會產生炎症和干擾內淋巴囊的過濾能力，許多研究顯示 21%至 96%的梅尼爾氏症病患循環免疫複合物的值有增加的情況[106]。
4. 抗病毒抗體(Antiviral antibodies)與淋巴細胞的胚細胞(lymphocyte blastogenesis)已被證實相關[107]。
5. 內淋巴囊是主要於內耳免疫反應與牽扯上梅尼爾氏症發病機制的主要地方[108]。

這些原因都顯示證實自身免疫疾病對於梅尼爾氏症或是耳疾病的致病機緣是有所相關連的，但是屬於自身免疫疾病的種類其實相當多，然而哪些自身免疫疾病對於梅尼爾氏症的引發具有較高的風險，相關的文獻幾乎沒有，因此，透過本研究，我們利用了健保資料庫所具有的大樣本資料的優點，並搭配統計方法，除了提出新的慢性腎臟病與梅尼爾氏症有風險相關的論點外，也同時找出三個自身免疫疾病分別為皮膚炎(HR = 4.37; 95 % CI = 1.08 – 17.63)、類風濕性關節炎(HR = 1.96; 95 % CI = 1.27 – 3.02)、乾燥綜合症(HR = 1.80; 95 % CI = 1.06 – 3.05)，這三個自身免疫疾病在統計上皆顯示有顯著較高的風險罹患梅尼爾氏症。

### 4.3 糖尿病與梅尼爾氏症的關係

對於糖尿病與聽力損失的關係，已有研究提到[91]，在本研究的結果中，我們發現有慢性腎臟病的病患，也有糖尿病合併症的比例相較於沒有慢性腎臟病而有糖尿病的病患高出將近 13%(如表 3.1)，在目前已知的研究中，早就知道糖尿病與慢性腎臟病有著密不可分的關係，因此有慢性腎臟病且合併有糖尿病的病患相較於只有糖尿病的病患當然比例較高。

我們接著統計分析在都有梅尼爾氏症的情況下，有慢性腎臟病與沒有慢性腎臟病的差異，結果顯示合併症中只有糖尿病具有顯著差異，因此值得我們進一步觀察，在實驗組中有糖尿病而罹患梅尼爾氏症的比例為 37.5%，沒有糖尿病而罹患梅尼爾氏症的比例為 62.5%，而在對照組中有糖尿病而罹患梅尼爾氏症的比例為 24.3%，沒有糖尿病而罹患梅尼爾氏症的比例為 75.7%，在這些統計數據中我們發現慢性腎臟病合併有糖尿病的病患比例相較於沒有慢性腎臟病而有糖尿病的病患比例高出了 13.2%的病患罹患梅尼爾氏症，且在使用卡方統計後顯示在都有梅尼爾氏症的情況下，有、沒有慢性腎臟病對有、沒有糖尿病具有統計上的顯著差異(如表 3.3 所示)，從這項分析的統計數字告訴我們有慢性腎臟病且合併有糖尿病者罹患梅尼爾氏症的比例會相較於只有糖尿病而罹患梅尼爾氏症的比例



來的高，這樣的結果也確實與表 3.1 所顯示的結果相近，差別只在於樣本群是否考慮了患有梅尼爾氏症的病患。

在腎臟病患是否患有梅尼爾氏症的情況下，我們發現腎臟病患是否有糖尿病與是否罹患梅尼爾氏症具有顯著的差異( $p < 0.05$ )，統計觀察後，結果顯示腎臟病患患有糖尿病而罹患梅尼爾氏症的比例為 37.5%，沒有糖尿病而罹患梅尼爾氏症的比例為 62.5%，而腎臟病患患有糖尿病卻沒罹患梅尼爾氏症的比例為 27.0%，沒有糖尿病且也沒罹患梅尼爾氏症的比例為 73.0%，在這樣的統計中發現有糖尿病於腎臟病患罹患梅尼爾氏症比沒有罹患梅尼爾氏症高出約 10.5%(如表 3.4 所示)，從這邊我們推測糖尿病可能會影響梅尼爾氏症的罹患。

在本研究中經過干擾因子校正後，我們發現糖尿病為獨立顯著有較高的風險罹患梅尼爾氏症(HR = 1.44; 95 % CI = 1.11 – 1.87;  $p < 0.01$ )的因子(如表 3.5 所示)，這項統計結果不同於上述的統計比例，我們可以清楚地述說糖尿病是一個確實會增加梅尼爾氏症罹患風險的因子，關於這點結論，Haid 等人於 1995 年就針對 574 個梅尼爾氏症病患進行檢測，發現許多梅尼爾氏症的患者患有內科疾病(像是肌力低下、高脂血症、糖尿病)、過敏以及鼻竇...等，並指出這些因素都可能是觸發梅尼爾氏症的原因[92]，雖然 Haid 等人提出這樣的結論，但是對於明確的風險統計卻尚未提供，另外，D'Avila 等人於 2005 年調查 64 例患有梅尼爾氏症的病患在碳水化合物的新陳代謝(carbohydrate metabolism)上的改變，發現 72% 顯示其血漿胰島素曲線上的葡萄糖曲線的改變，透過這個發現，早期診斷由於代謝改變而引起的耳蝸前庭疾病[94]。關於糖尿病引發梅尼爾氏症的因素，我們推測可能由於糖尿病本身除糖代謝紊亂外，同時還伴隨著脂肪、蛋白質、水和電解質的紊亂，這些平衡出現問題，間接的可能是導致梅尼爾氏症致病的淋巴水腫等機轉出現變化的原因，上述的研究首先提出糖尿病與梅尼爾氏症可能有所相關的論點，但卻沒有文獻使用樣本予以證明。

在 1973 年所發表的文獻第一次指出高脂血症與內耳疾病關聯的論點，隨之，Spencer 在 1981 年發表的研究繼續將重點集中於內耳功能障礙與血脂異常上，研究中顯示超過 1400 名病人同時有血脂異常與內耳症狀且有越來越明顯增加的情況，這些內耳症狀大部分都為梅尼爾氏症病患，而且發現這些病患都有肥胖、成熟發病型糖尿病(maturity-onset diabetes)、冠狀動脈、動脈粥樣硬化等疾病[93]；在臨床上，許多糖尿病病患都合併患有高脂血症，糖尿病引起血脂增高的原因是由於糖尿病人胰島素不足時，體內脂酶活潑性是減低的，因此容易血脂增高。糖尿病與高血脂之間的關係顯而易見，而且文獻指出梅尼爾氏症的病患有高比例也有糖尿病、高血脂，這讓我們覺得糖尿病與梅尼爾氏症之間有風險關連的可能性也很高，且在上述結論中我們也一併統計了有梅尼爾氏症的病患罹患糖尿病的比例以便於對這些文獻進行對照。

藉由上述的文獻發現糖尿病與梅尼爾氏症罹患的風險是否有所關係這樣的結果尚不明確，且多數提到糖尿病與梅尼爾氏症的關係多為敘述統計數量，並無



使用推論性統計進行驗證，因此，本研究藉由具有代表性的台灣健保資料庫資料，在經過干擾因子的校正後，得到糖尿病對於梅尼爾氏症的罹患具有顯著的高風險關係。

#### 4.4 年紀及性別對梅尼爾氏症的關係

本實驗有慢性腎臟病的病患男性與女性比分別為 52.39% 以及 47.61%，男性略高於女性，平均年齡為 56.59 歲，且隨著年紀的增高，所佔的比例也越高，相對的由於對照組是依照實驗組的性別年紀進行抽樣，所以在性別與年紀上分佈比例大致相同(如表 3.1 所呈現)，而在觀察皆有罹患梅尼爾氏症的情況下，實驗組與對照組在性別以及年紀的差異性時，我們發現罹患梅尼爾氏症的病患不管在實驗組或是對照組平均年齡都升高了，其中有慢性腎臟病的病患罹患梅尼爾氏症的平均年齡相較於沒有慢性腎臟病而罹患梅尼爾氏症的病患年輕了兩歲，這樣的情況可能說明著有慢性腎臟病的病患年紀較輕而罹患梅尼爾氏症的比例較高，且在經過卡方統計檢定後，只剩年紀具有統計上的顯著差異( $p < 0.05$ )，性別對於都有梅尼爾氏症的實驗組及對照組並無顯著差異( $p = 0.16$ )(如表 3.2 所呈現)，由圖表中確實發現 60 歲以下的病患，有慢性腎臟病而罹患梅尼爾氏症的比例確實比沒有慢性腎臟病的比例來的高，有慢性腎臟病而罹患梅尼爾氏症的人確實有較年輕的情況，相對的沒有慢性腎臟病而罹患梅尼爾氏症的比例年紀也有較高的趨勢情況(如圖 3.6 所呈現)。

在觀察慢性腎臟病患罹患梅尼爾氏症與沒有罹患梅尼爾氏症在性別與年紀上的差別時，性別同樣不具有顯著的差異( $p = 0.20$ )，而年紀對於慢性腎臟病患有沒有罹患梅尼爾氏症具有統計上的顯著差異( $p < 0.05$ )，在平均年齡上我們看到慢性腎臟病患有梅尼爾氏症的平均年齡較沒有梅尼爾氏症的平均年齡大了 4 歲多(如表 3.4 所呈現)，而在年紀分佈圖上一樣可以看到慢性腎臟病患罹患梅尼爾氏症的年紀有較高的分佈(如圖 3.13 至 3.14 所呈現)。

於本研究中，在將有潛力的干擾因子校正過後，發現年紀與性別是造成梅尼爾氏症罹患的獨立風險因子(如表 3.5 所示)，並且於表格中顯示女性相較於男性有較高的風險罹患梅尼爾氏症( $HR = 1.46$ ;  $95\% \text{ CI} = 1.15 - 1.85$ ;  $p < 0.01$ )，這樣的結果我們在觀察實驗組與對照組的所有梅尼爾氏症病患時，發現不管實驗組或對照組女性都有較高的比例罹患梅尼爾氏症(如表 3.3 所示)，且隨著年齡的增加，梅尼爾氏症的罹患風險也有越高的趨勢(40-59 歲， $HR = 1.72$ ;  $95\% \text{ CI} = 1.07 - 2.76$ ;  $p < 0.05$ ，60+ 歲， $HR = 3.00$ ;  $95\% \text{ CI} = 1.91 - 4.71$ ;  $p < 0.001$ )，這樣的結果也確實同表 3.3 所示，隨著年齡的增加，不管實驗組或對照組罹患梅尼爾氏症的比例也增加，比例越高也可能使得罹患風險越高。

搜尋文獻我們發現，2005 年由 Shojaku 等人所發表的回顧性研究顯示平均每年十萬人中有 34.5 的梅尼爾氏症的患病率與 5.0 的發病率，且顯示發病率和患

病率在女性中都佔有較高的比例，且在經過修正人口年齡分佈後，老年患者的發病率有增加的趨勢 [113]。同樣由 Shojaku 等作者於 2009 年發表，使用了不同資料，在 1975 年至 2006 年期間經過四次調查，共蒐集到 1368 例梅尼爾氏症確診病患進行研究，隨著時間推移進行校正調整後，發現女性隨著時間的推移較男性有更多的比例罹患梅尼爾氏症，並且發現隨著時間的推移 60 歲以上的老年人罹患梅尼爾氏症的比例也有增加的趨勢，到第三次調查時發現發展成雙邊梅尼爾氏症的比例也有增加的情況，並指出工作和護理相關的疲勞可能對於老年人發病的情況有所相關，因為身體和精神疲勞是誘發梅尼爾氏症的起因 [114]。2010 年 Vibert 等人所發表的研究中更顯示，梅尼爾氏症的發生是從成人 20 歲至 60 歲起，且 65 歲以上的老人發生高達 10% 以上 [115]。

這些文獻的結果只指出女性相較於男性有較高的發生率患梅尼爾氏症，且隨著年紀的增長，患梅尼爾氏症的發生率也有增加的情況，與我們所統計分析的表 3.4 呈現的數據相同，然而這些文獻並沒有明確的使用統計資料顯示性別與年紀亦為梅尼爾氏症罹患的風險因素之一，因此本研究所得出的結果，恰好替上述文獻所指出性別與年紀有較高的發生率，但卻沒有文獻指出性別與年紀對於梅尼爾氏症的罹患風險度做出進一步的證明及解釋。一開始在進行實驗設計時，對於年紀區間特地切割為 20-39 歲、40-59 歲以及大於 60 歲以上，而不以通用的 65 歲老年人年紀界線做年紀的劃分，這是因為我們發現梅尼爾氏症的患病高峰期在 40-60 歲這年紀區間，因此想要研究是否在同樣具有高患病率的年紀區間下，罹患梅尼爾氏症的風險也是相對其他年紀區間來的高，然而這樣的假設在本研究並不成立，在本研究的結果中發現，罹患梅尼爾氏症的風險是隨著年紀的增高而成增高的趨勢，雖然老年人相較於年輕人本身就可能具有較高的風險有聽力損失等身體疾病，但是並不是所有的疾病都是隨著年紀的增長風險度也有顯著成長的關係，因此我們找出隨著年紀增長而罹患梅尼爾氏症的風險也有增長的結果仍是具有意義的。

Vibert 的研究提到，梅尼爾氏症在老年人中的治療是一個挑戰，其中包括的因素之一就是多重用藥(poly-medication)的情況，有些藥物在次要作用中具有良好的結果，相反的一些前庭抑制性藥物(如 thiethylperazin)的使用就會由於副作用的關係，而必須避免長期的治療使用，像是這樣的用藥情況在治療梅尼爾氏症時，年紀就為必須考慮、注意的因素之一 [115]，另外我們也發現一些研究提及具有梅尼爾氏症的老年病患在 drop attack 的情況下，帶給老年人生活上一定的困擾，特別是在生活安全上，都是非常需要注意的情況[115, 116]，而臨床耳科醫生對於老年人的耳部疾病病因，甚至在一些癥狀可能與梅尼爾氏症並不完全一致的情況下都應更加注意[117]，後續的診斷、防禦措施、預防措施也都可以盡早規畫安排與考量。

## 第五章 結論與建議

### 5.1 結論

就如本研究內文所提，幾乎沒有病例個案研究評估慢性腎臟病會提高梅尼爾氏症的罹患風險，關於兩個疾病之間的關聯探討文獻亦是少數，本研究使用了台灣高達 99% 的納保人民樣本對此假設「慢性腎臟病對於梅尼爾氏症有高風險的罹患」進行研究，要完成本研究在資料撈取上，除了需要高效能的電腦設備外，在訓練程式人員撈取出正確的資料也需耗費一定的人力資源才有辦法達成，而由於健保資料庫所包含的樣本非常的大量，因此在本研究中的資料撈取就花了 7 至 8 小時，且電腦設備除了具有高效能才能達成外，也需要大容量方能完成健保資料庫的相關研究(以本研究為例需要 5.8G 方能儲存)，基於這些條件，我們使用人群為基準的大樣本資料集，減少了選擇性的偏差(selection bias)，對於統計上所鑑定的風險關係更具威力與精確度。

在整個研究進行下來，結果發現：

- 一、有慢性腎臟病的病患相較於沒有慢性腎臟病的病患在經過有潛力的干擾因子校正過後，確實有較高的風險罹患梅尼爾氏症(HR = 1.58; 95 % CI = 1.24 – 2.02;  $p < 0.001$ )。美尼爾氏症的症狀是自發性的旋轉性眩暈、波動性聽力損失、耳悶及耳鳴。透過解頗學與遺傳學相關文獻，梅尼爾氏症的病因被認為是多因素的。於本研究中在經過大樣本的實驗設計、取樣與校正相關因子後，慢性腎臟病在經過與內在因素的結合後，被認為是一可能的外在因素，能夠導致梅尼爾氏症的發生。
- 二、合併症中的六個自身免疫疾病(包括系統性紅斑狼瘡、皮膚炎、多發性肌炎、系統性硬化症、類風濕性關節炎以及乾燥綜合症)，除了系統性紅斑狼瘡以及系統性硬化症由於在經過三年追蹤後患梅尼爾氏症的人數為零，而予以剔除探討外，另外四個自身免疫疾病在經過干擾因子校正後，本研究找出三個自身免疫疾病，分別為皮膚炎(HR = 4.37; 95 % CI = 1.08 – 17.63;  $p < 0.05$ )、類風濕性關節炎(HR = 1.96; 95 % CI = 1.27 – 3.02;  $p < 0.01$ )和乾燥綜合症(HR = 1.80; 95 % CI = 1.06 – 3.05;  $p < 0.05$ )都有顯著且高風險的統計數值會引發梅尼爾氏症的罹患。
- 三、本研究發現合併症中與慢性腎臟病互為姊妹病且彼此擁有不可切割關係的糖尿病，在經過干擾因子的校正後，亦為一個具有顯著高風險(HR = 1.44; 95 % CI = 1.11 – 1.87;  $p < 0.01$ )能夠引發梅尼爾氏症罹患的獨立因子。
- 四、同被本研究列為合併症的白血病，在經過本研究多個干擾因子同時校正的動作後，原先尚未校正前屬於獨立因子的白血病雖然引發梅尼爾氏症的風



險數值仍高(HR = 3.42; 95 % CI = 0.85 – 13.84)，但卻失去了統計上的顯著意義( $p = 0.084$ )。

- 五、對於梅尼爾氏症的罹患，有研究指出男性與女性的發生率(1:1.3)幾乎沒有不同，且多發生於40至60歲之間[12]，而在使用了台灣樣本的本研究中，將干擾因子校正後，本研究發現性別與年紀皆為影響梅尼爾氏症罹患的獨立風險因素之一，以本研究結果顯示，我們發現女性相較於男性有較高且顯著的風險罹患梅尼爾氏症(HR = 1.46; 95 % CI = 1.15 – 1.85;  $p < 0.01$ )，且隨著年齡的增高相較於20至39歲的病患有更高的風險罹患梅尼爾氏症(40-59歲，HR = 1.72; 95 % CI = 1.07 – 2.76;  $p < 0.05$ ，60+歲，HR = 3.00; 95 % CI = 1.91 – 4.71;  $p < 0.001$ )。

## 5.2 研究限制

本研究所使用的台灣全民健康保險資料庫的資料，有大樣本高保率的優點，但相對的，資料庫應用於本研究中仍存在著部份的限制性，列點如下：

- 一、在本研究中，許多期望屬於梅尼爾氏症的風險因素(risk factors)，像是抽菸習慣、酗酒情況、是否在噪音強烈的工作環境下工作、是否有嗜吃鹹的飲食習慣…等，在本研究所使用的台灣健保資料庫中由於受限於健保資料庫的制式格式並無此種資料的記錄，這些風險因素的探討必須依靠問卷資料的蒐集才能達成，因此在這些資料的缺少考量下，本研究的結果可能就存有部份的研究偏差。
- 二、本研究所採用的疾病編碼乃由已發表的文獻蒐集而來，其中文獻的疾病編碼採用方式可能為臨床專科醫師常用的診斷碼，其中可能礙於健保給付的限制…等因素考量，無法實際確認編碼的準確性，這些情況可能導致所挑選出的病患與實際狀況仍有部分差異。
- 三、由於健保資料庫所收納的資料有限，其中並不包含實驗室數據值的記錄，因此，像是用於評估腎功能狀況的抽血檢測血中的尿素氮(urea nitrogen)、血清肌酐水平(serum creatinine levels)以及電解質(electrolytes)等數據值皆無法得到，舉例來說，若以文獻所推斷的方式來探討慢性腎臟病患可能由於體內毒素(像是尿素氮)無法輕易排除，而使得耳神經發生損傷導致眩暈、聽力損失等症狀，誘發梅尼爾氏症的發生，這樣的假設結果在本研究中並無法進一步去確認探討慢性腎臟病與梅尼爾氏症以及底層機制(underlying mechanism)。
- 四、慢性腎臟病在初期並不容易被發現，屬於沉靜的流行病(silent epidemic)，患者可能因此忽略而無就診，同樣的梅尼爾氏症對病患若沒有太嚴重的生活干擾，病患也可能因此忽略而無就診紀錄，本研究是使用健保資料庫病患就

診的資料進行研究，因此可能會有低估(underestimated)的情況，雖然本研究的結果顯示，慢性腎臟病換對於發展成梅尼爾氏症有顯著的高風險，然而，這些低估的病患，對於探討慢性腎臟病與梅尼爾氏症患病風險的研究，仍是需要被考慮的。

### 5.3 未來研究方向

本研究採用的健保資料庫資料有大樣本且具代表性的優點，但也如上述所提出之研究限制，我們可以看到本研究仍有許多研究限制尚須改進，舉例來說，抽菸、酗酒等相關風險因子若能一併考慮進本研究中，並在探討慢性腎臟病與梅尼爾氏症之間的風險關係時，能夠予以校正，如此，所提出的研究結果會更有可性力與精確性，再者，若能取得病患的臨床生化值，那麼對於進一步疾病探討的準確度與關係機制可能有進一層探討的可能性，當然的在本研究中，慢性腎臟病引發梅尼爾氏症的假設情況，雖有樣本統計數據的證明，而更明確的內在因素、機制的探討上卻也有許多問題需要進一步被探討與了解。

在本研究中，未來尚需要進行考量的部分還有下列幾點：

- 一、 在合併症的校正上，於章節 1.5.2 中所蒐集的文獻提到梅尼爾氏症的風險因子中還包含了過敏、病毒性感染在本研究中並未被考慮校正，原因在於過敏、病毒性感染所包含的疾病範圍也相當的廣，因此在未來，關於這兩項因子與梅尼爾氏症有所相關的文獻蒐集以及進一步校正也應該被包含於此慢性腎臟病與梅尼爾氏症風險關係的研究中。
- 二、 於本研究中屬於自身免疫性疾病的皮炎以及多發性肌炎的人數有較少的情況，人數較少的合併症是否應被考慮包含於本研究中且是否具有討論統計分析的意義，在未來人數過少的合併症是否應該移除也是需要進一步考慮的一項問題之一。
- 三、 在本研究 1.5 相關研究探討章節中，我們提到一些藥物的使用，像是利尿劑使用於慢性腎臟病患用於治療水腫，慶大霉素用於腹膜透析病患的腹膜炎感染問題等，這些藥物的使用可能會導致耳毒性，像是眩暈、聽力損失、耳鳴等類似梅尼爾氏症的症狀，而這些藥物於腎病患中的使用是否有可能是導致梅尼爾氏症的發生因素，在未來的研究中也一併使用健保資料庫所擁有的藥物檔進行分析討論。



## 參考文獻

1. National Kidney, F., *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
2. Sarnak, M.J., et al., *Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention*. Hypertension, 2003. **42**(5): p. 1050-65.
3. Ruggenti, P., et al., *Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy*. Lancet, 1998. **352**(9136): p. 1252-6.
4. Ruggenti, P., et al., *Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria*. Lancet, 1999. **354**(9176): p. 359-64.
5. von Vigier, R.O., et al., *Preliminary experience with the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in chronic kidney disease*. Eur J Pediatr, 2000. **159**(8): p. 590-3.
6. Williams, H.L., *Meniere's disease; medical treatment*. J Mich State Med Soc, 1952. **51**(5): p. 572-6.
7. Minor, L.B., D.A. Schessel, and J.P. Carey, *Meniere's disease*. Curr Opin Neurol, 2004. **17**(1): p. 9-16.
8. Peron, D.L., et al., *Clinical and experimental results with focused ultrasound*. Laryngoscope, 1983. **93**(9): p. 1217-21.
9. Wladislavosky-Waserman, P., et al., *Meniere's disease: a 30-year epidemiologic and clinical study in Rochester, Mn, 1951-1980*. Laryngoscope, 1984. **94**(8): p. 1098-102.
10. Havia, M., E. Kentala, and I. Pyykko, *Prevalence of Meniere's disease in general population of Southern Finland*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. **133**(5): p. 762-8.
11. Watanabe, Y., et al., *Epidemiological and clinical characteristics of Meniere's disease in Japan*. Acta Otolaryngol Suppl, 1995. **519**: p. 206-10.
12. Paparella, M.M., *The cause (multifactorial inheritance) and pathogenesis (endolymphatic malabsorption) of Meniere's disease and its symptoms*

- (mechanical and chemical). *Acta Otolaryngol*, 1985. **99**(3-4): p. 445-51.
13. Vrabec, J.T., L.M. Simon, and N.J. Coker, *Survey of Meniere's disease in a subspecialty referral practice*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007. **137**(2): p. 213-7.
  14. Kitahara, M., *Bilateral aspects of Meniere's disease. Meniere's disease with bilateral fluctuant hearing loss*. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1991. **485**: p. 74-7.
  15. Hallpike, C.S. and H. Cairns, *Observations on the Pathology of Meniere's Syndrome: (Section of Otology)*. *Proc R Soc Med*, 1938. **31**(11): p. 1317-36.
  16. Chung, J.W., et al., *Histopathology after endolymphatic sac surgery for Meniere's syndrome*. *Otol Neurotol*, 2011. **32**(4): p. 660-4.
  17. Albers, F.W., R. Van Weissenbruch, and J.W. Casselman, *3DFT-magnetic resonance imaging of the inner ear in Meniere's disease*. *Acta Otolaryngol*, 1994. **114**(6): p. 595-600.
  18. Shea, J.J., Jr., et al., *External aperture of the vestibular aqueduct in Meniere's disease*. *Am J Otol*, 2000. **21**(3): p. 351-5.
  19. *Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease*. *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995. **113**(3): p. 181-5.
  20. Kitahara, M., et al., *Pathophysiology of Meniere's disease and its subvarieties*. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1984. **406**: p. 52-5.
  21. Kinney, S.E., S.A. Sandridge, and C.W. Newman, *Long-term effects of Meniere's disease on hearing and quality of life*. *Am J Otol*, 1997. **18**(1): p. 67-73.
  22. Jackson, C.G., et al., *Medical management of Meniere's disease*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1981. **90**(2 Pt 1): p. 142-7.
  23. Klockhoff, I. and U. Lindblom, *Meniere's disease and hydrochlorothiazide (Dichlotride)--a critical analysis of symptoms and therapeutic effects*. *Acta Otolaryngol*, 1967. **63**(4): p. 347-65.
  24. van Deelen, G.W. and E.H. Huizing, *Use of a diuretic (Dyazide) in the treatment of Meniere's disease. A double-blind cross-over placebo-controlled study*. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1986. **48**(5): p. 287-92.
  25. Barrs, D.M., et al., *Intratympanic steroid injections for intractable Meniere's disease*. *Laryngoscope*, 2001. **111**(12): p. 2100-4.
  26. Parnes, L.S., A.H. Sun, and D.J. Freeman, *Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application*. *Laryngoscope*, 1999. **109**(7 Pt 2): p. 1-17.

27. Shea, J.J., Jr. and X. Ge, *Dexamethasone perfusion of the labyrinth plus intravenous dexamethasone for Meniere's disease*. *Otolaryngol Clin North Am*, 1996. **29**(2): p. 353-8.
28. Brown, J.S., *A ten year statistical follow-up of 245 consecutive cases of endolymphatic shunt and decompression with 328 consecutive cases of labyrinthectomy*. *Laryngoscope*, 1983. **93**(11 Pt 1): p. 1419-24.
29. Glasscock, M.E., 3rd, et al., *Medical and surgical management of Meniere's disease*. *Am J Otol*, 1984. **5**(6): p. 536-42.
30. Glasscock, M.E., 3rd, et al., *An analysis of the retrolabyrinthine vs. the retrosigmoid vestibular nerve section*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991. **104**(1): p. 88-95.
31. Schuknecht, H.F., *Ablation therapy in the management of Meniere's disease*. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1957. **132**: p. 1-42.
32. Blakley, B.W., *Update on intratympanic gentamicin for Meniere's disease*. *Laryngoscope*, 2000. **110**(2 Pt 1): p. 236-40.
33. Cheng, C.L., et al., *Validation of the National Health Insurance Research Database with ischemic stroke cases in Taiwan*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011. **20**(3): p. 236-42.
34. Lai, M.N., et al., *Increased risks of chronic kidney disease associated with prescribed Chinese herbal products suspected to contain aristolochic acid*. *Nephrology (Carlton)*, 2009. **14**(2): p. 227-34.
35. Wu, C.Y., et al., *Effective Reduction of Gastric Cancer Risk With Regular Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Helicobacter Pylori-Infected Patients*. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. **28**(18): p. 2952-2957.
36. Chiu, H.F., et al., *Statin Use and the Risk of Liver Cancer: A Population-Based Case-Control Study*. *American Journal of Gastroenterology*, 2011. **106**(5): p. 894-898.
37. Kuo, H.W., et al., *Epidemiological features of CKD in Taiwan*. *Am J Kidney Dis*, 2007. **49**(1): p. 46-55.
38. Sheu, J.J., et al., *Hyperthyroidism and Risk of Ischemic Stroke in Young Adults A 5-Year Follow-Up Study*. *Stroke*, 2010. **41**(5): p. 961-966.
39. Su, S.L., et al., *Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor among chronic kidney disease patients in a Chinese population*. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2012. **13**(1): p. 148-54.
40. Yildiz, I., et al., *International evaluation of unrecognizably uglifying human faces in late and severe secondary hyperparathyroidism in chronic kidney*

- disease. *Saglikler syndrome. A unique catastrophic entity, cytogenetic studies for chromosomal abnormalities, calcium-sensing receptor gene and GNAS1 mutations. Striking and promising missense mutations on the GNAS1 gene exons 1, 4, 10, 4.* J Ren Nutr, 2012. **22**(1): p. 157-61.
41. Meguid El Nahas, A. and A.K. Bello, *Chronic kidney disease: the global challenge.* Lancet, 2005. **365**(9456): p. 331-40.
  42. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney disease in the United States.* JAMA, 2007. **298**(17): p. 2038-47.
  43. Couser, W.G., *Chronic kidney disease the promise and the perils.* J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(11): p. 2803-5.
  44. Imai, E., et al., *Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient.* Clin Exp Nephrol, 2007. **11**(2): p. 156-63.
  45. Wen, C.P., et al., *All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan.* Lancet, 2008. **371**(9631): p. 2173-82.
  46. Quick, C.A., A. Fish, and C. Brown, *The relationship between cochlea and kidney.* Laryngoscope, 1973. **83**(9): p. 1469-82.
  47. He, Q.Y., et al., *G8: a novel domain associated with polycystic kidney disease and non-syndromic hearing loss.* Bioinformatics, 2006. **22**(18): p. 2189-91.
  48. Agarwal, S.K. and A. Gupta, *Aquaporins: The renal water channels.* Indian J Nephrol, 2008. **18**(3): p. 95-100.
  49. Stankovic, K.M., J.C. Adams, and D. Brown, *Immunolocalization of aquaporin CHIP in the guinea pig inner ear.* Am J Physiol, 1995. **269**(6 Pt 1): p. C1450-6.
  50. Eckhard, A., et al., *Water channel proteins in the inner ear and their link to hearing impairment and deafness.* Mol Aspects Med, 2012. **33**(5-6): p. 612-37.
  51. Candraia, C., N. Schmuziger, and N. Gurtler, *Molecular analysis of aquaporin genes 1 to 4 in patients with Meniere's disease.* Cell Physiol Biochem, 2010. **26**(4-5): p. 787-92.
  52. Deen, P.M., et al., *Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine.* Science, 1994. **264**(5155): p. 92-5.
  53. van Lieburg, A.F., et al., *Patients with autosomal nephrogenic diabetes insipidus homozygous for mutations in the aquaporin 2 water-channel gene.* Am J Hum Genet, 1994. **55**(4): p. 648-52.
  54. King, L.S. and P. Agre, *Pathophysiology of the aquaporin water channels.* Annu

- Rev Physiol, 1996. **58**: p. 619-48.
55. Holmes, R.P., *The role of renal water channels in health and disease*. Mol Aspects Med, 2012. **33**(5-6): p. 547-52.
  56. Lange, G. and R. Keller, *Loss of peripheral vestibular function. Twenty cases of Dandy's syndrome*. Laryngo-Rhino-Otologie, 2000. **79**(2): p. 77-80.
  57. Verdel, B.M., et al., *Drug-related nephrotoxic and ototoxic reactions : a link through a predictive mechanistic commonality*. Drug Saf, 2008. **31**(10): p. 877-84.
  58. Shaheen, F.A., et al., *Reversible uremic deafness: is it correlated with the degree of anemia?* Ann Otol Rhinol Laryngol, 1997. **106**(5): p. 391-3.
  59. Albertazzi, A., et al., *The natural history of uremic neuropathy*. Contrib Nephrol, 1988. **65**: p. 130-7.
  60. Di Paolo, B., et al., *Electrophysiological aspects of nervous conduction in uremia*. Clin Nephrol, 1988. **29**(5): p. 253-60.
  61. Hutter, J.C., et al., *Acute onset of decreased vision and hearing traced to hemodialysis treatment with aged dialyzers*. JAMA, 2000. **283**(16): p. 2128-34.
  62. Lasisi, O.A., et al., *Sudden sensorineural hearing loss and hemodialysis*. Ear Nose Throat J, 2006. **85**(12): p. 819-21.
  63. Rizvi, S.S. and R.A. Holmes, *Hearing loss from hemodialysis*. Arch Otolaryngol, 1980. **106**(12): p. 751-6.
  64. Moffat, D.A., V.L. Cumberworth, and D.M. Baguley, *Endolymphatic hydrops precipitated by haemodialysis*. J Laryngol Otol, 1990. **104**(8): p. 641-2.
  65. Van den Neucker, K., G. Vanderstraeten, and R. Vanholder, *Peripheral motor and sensory nerve conduction studies in haemodialysis patients. A study of 54 patients*. Electromyogr Clin Neurophysiol, 1998. **38**(8): p. 467-74.
  66. Ackil, A.A., et al., *Late response and sural conduction studies. Usefulness in patients with chronic renal failure*. Arch Neurol, 1981. **38**(8): p. 482-5.
  67. Nielsen, V.K., *The peripheral nerve function in chronic renal failure. V. Sensory and motor conduction velocity*. Acta Med Scand, 1973. **194**(5): p. 445-54.
  68. Anteunis, L.J. and J.M. Mooy, *Hearing loss in a uraemic patient: indications of involvement of the VIIIth nerve*. J Laryngol Otol, 1987. **101**(5): p. 492-6.
  69. Thornton, A.R. and G. Farrell, *Apparent travelling wave velocity changes in cases of endolymphatic hydrops*. Scand Audiol, 1991. **20**(1): p. 13-8.
  70. Maekawa, C., et al., *Expression and translocation of aquaporin-2 in the endolymphatic sac in patients with Meniere's disease*. J Neuroendocrinol, 2010. **22**(11): p. 1157-64.



71. Steinbach, S., et al., *Effect of thirst challenge on ADH levels in patients with bilateral Meniere's disease*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012. **120**(7): p. 405-9.
72. Chong, T.K., B. Piraino, and J. Bernardini, *Vestibular toxicity due to gentamicin in peritoneal dialysis patients*. *Perit Dial Int*, 1991. **11**(2): p. 152-5.
73. Sennesael, J., D. Verbeelen, and S. Lauwers, *Ototoxicity associated with cephalexin in two patients with renal failure*. *Lancet*, 1982. **2**(8308): p. 1154-5.
74. Ramsden, R.T. and P. Ackrill, *Bobbing oscillopsia from gentamicin toxicity*. *Br J Audiol*, 1982. **16**(2): p. 147-50.
75. Tokgoz, B., et al., *Correlation between hearing loss and peritonitis frequency and administration of ototoxic intraperitoneal antibiotics in patients with CAPD*. *Ren Fail*, 2010. **32**(2): p. 179-84.
76. Goldstein, L.B., et al., *Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline*. *Stroke*, 2006. **37**(6): p. 1583-633.
77. Neely, J.G., *Clinical experience with a surgical approach to hydrops*. *Ann N Y Acad Sci*, 2001. **942**: p. 322-7.
78. Arnold, W., et al., *The influence of measles vaccination on the incidence of otosclerosis in Germany*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007. **264**(7): p. 741-8.
79. Kuhle, S., et al., *The association between childhood overweight and obesity and otitis media*. *Pediatr Obes*, 2012. **7**(2): p. 151-7.
80. Liu, J.H., et al., *The risk for chronic kidney disease in patients with heart diseases: a 7-year follow-up in a cohort study in Taiwan*. *BMC Nephrol*, 2012. **13**: p. 77.
81. Wu, C.Y., et al., *Pulmonary tuberculosis increases the risk of lung cancer: a population-based cohort study*. *Cancer*, 2011. **117**(3): p. 618-24.
82. Lin, G.M., et al., *Cancer incidence in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a nationwide population-based study in taiwan, 1997-2009*. *Schizophr Bull*, 2013. **39**(2): p. 407-16.
83. Chen, Y.J., et al., *Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study*. *Arch Dermatol*, 2012. **148**(1): p. 103-8.
84. Chen, Y.J., et al., *Comorbidity profiles among patients with bullous*

- pemphigoid: a nationwide population-based study.* Br J Dermatol, 2011. **165**(3): p. 593-9.
85. Shojaku, H., et al., *Epidemiological study of severe cases of Meniere's disease in Japan.* Acta Otolaryngol Suppl, 1995. **520 Pt 2**: p. 415-8.
  86. Paparella, M.M. and B.P. Kimberley, *Pathogenesis of Meniere's disease.* J Vestib Res, 1990. **1**(1): p. 3-7.
  87. Yamamoto, E., C. Mizukami, and M. Ohmura, *Investigation of the external aperture of the vestibular aqueduct in Meniere's disease by three-dimensional image analysis.* Acta Otolaryngol, 1992. **112**(1): p. 31-5.
  88. Yazawa, Y. and M. Kitahara, *Computed tomographic findings around the vestibular aqueduct in Meniere's disease.* Acta Otolaryngol Suppl, 1991. **481**: p. 88-90.
  89. Huang, T.S. and C.C. Lin, *Surgical treatment of chronic otitis media and Meniere's syndrome.* Laryngoscope, 1991. **101**(8): p. 900-4.
  90. Paparella, M.M., *Pathogenesis and pathophysiology of Meniere's disease.* Acta Otolaryngol Suppl, 1991. **485**: p. 26-35.
  91. Beyea, J.A., S.K. Agrawal, and L.S. Parnes, *Recent advances in viral inner ear disorders.* Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2012. **20**(5): p. 404-8.
  92. Haid, C.T., et al., *Clinical survey of Meniere's disease: 574 cases.* Acta Otolaryngol Suppl, 1995. **520 Pt 2**: p. 251-5.
  93. Spencer, J.T., Jr., *Hyperlipoproteinemia, hyperinsulinism, and Meniere's disease.* South Med J, 1981. **74**(10): p. 1194-7, 1200.
  94. D'Avila, C. and L. Lavinsky, *Glucose and insulin profiles and their correlations in Meniere's disease.* Int Tinnitus J, 2005. **11**(2): p. 170-6.
  95. Paparella, M.M., et al., *Otological manifestations of leukemia.* Laryngoscope, 1973. **83**(9): p. 1510-26.
  96. Sando, I. and T. Egami, *Inner ear hemorrhage and endolymphatic hydrops in a leukemic patient with sudden hearing loss.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 1977. **86**(4 Pt 1): p. 518-24.
  97. Nacci, A., et al., *Elevated antithyroid peroxidase and antinuclear autoantibody titers in Meniere's disease patients: more than a chance association?* Audiol Neurootol, 2010. **15**(1): p. 1-6.
  98. Riente, L., et al., *Antibodies to inner ear antigens in Meniere's disease.* Clin Exp Immunol, 2004. **135**(1): p. 159-63.
  99. Greco, A., et al., *Meniere's disease might be an autoimmune condition?* Autoimmun Rev, 2012. **11**(10): p. 731-8.
  100. McCabe, B.F., *Autoimmune sensorineural hearing loss.* Ann Otol Rhinol

- Laryngol, 1979. **88**(5 Pt 1): p. 585-9.
101. Hughes, G.B., et al., *Autoimmune reactivity in Meniere's disease: a preliminary report*. Laryngoscope, 1983. **93**(4): p. 410-7.
  102. Dornhoffer, J.L. and I.K. Arenberg, *Immune mechanisms in Meniere's syndrome*. Otolaryngol Clin North Am, 1997. **30**(6): p. 1017-26.
  103. Bovo, R., A. Ciorba, and A. Martini, *Vertigo and autoimmunity*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2010. **267**(1): p. 13-9.
  104. Yoo, T.J., et al., *Type II collagen-induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pig*. Science, 1983. **222**(4619): p. 65-7.
  105. Yoo, T.J., *Etiopathogenesis of Meniere's disease: a hypothesis*. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 1984. **113**: p. 6-12.
  106. Brookes, G.B., *Circulating immune complexes in Meniere's disease*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1986. **112**(5): p. 536-40.
  107. Yoo, T.J., et al., *Presence of autoantibodies in the sera of Meniere's disease*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2001. **110**(5 Pt 1): p. 425-9.
  108. Wackym, P.A., et al., *Human endolymphatic sac: morphologic evidence of immunologic function*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1987. **96**(3 Pt 1): p. 276-81.
  109. Johnson, D.W. and R.H. Mathog, *Hearing function and chronic renal failure*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1976. **85**(1 Pt 1): p. 43-9.
  110. Kusakari, J., et al., *The inner ear dysfunction in hemodialysis patients*. Tohoku J Exp Med, 1981. **135**(4): p. 359-69.
  111. Gloddek, B. and W. Arnold, *Clinical and experimental studies of autoimmune inner ear disease*. Acta Otolaryngol Suppl, 2002(548): p. 10-4.
  112. Bernstein, J.M., T.C. Shanahan, and F.M. Schaffer, *Further observations on the role of the MHC genes and certain hearing disorders*. Acta Otolaryngol, 1996. **116**(5): p. 666-71.
  113. Shojaku, H., et al., *Epidemiologic characteristics of definite Meniere's disease in Japan. A long-term survey of Toyama and Niigata prefectures*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2005. **67**(5): p. 305-9.
  114. Shojaku, H., et al., *Changes in the characteristics of definite Meniere's disease over time in Japan: a long-term survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan, formerly the Meniere's Disease Research Committee of Japan*. Acta Otolaryngol, 2009. **129**(2): p. 155-60.
  115. Vibert, D., M. Caversaccio, and R. Hausler, *Meniere's disease in the elderly*. Otolaryngol Clin North Am, 2010. **43**(5): p. 1041-6.
  116. Ballester, M., et al., *Meniere's disease in the elderly*. Otol Neurotol, 2002. **23**(1): p. 73-8.

117. Lee, H., et al., *Drop attacks in elderly patients secondary to otologic causes with Meniere's syndrome or non-Meniere peripheral vestibulopathy*. J Neurol Sci, 2005. **232**(1-2): p. 71-6.

