

E. 結 論

内耳障害の治療にはフリーラジカルの制御やニューロトロフィンの投与などの薬物療法が有効であると考
えられ、各種薬剤の併用投与方法の改良などによって新しいメニエール病の治療法が生み出されることを確
信した。また、メニエール病の治療ガイドラインの作製にはEMBに基づいた薬剤の選択が必要であり十分
な保存的療法の後にアミノ配糖体の投与や手術療法が行われるべきであると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Takumida M, Anniko M: Direct evidence of nitric oxide production in the guinea pig vestibular sensory cells. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 120:34-38,2000
- Takumida M, Anniko M, Popa R, Zhang DM: Localization of soluble guanylate cyclase activity in the guinea pig inner ear. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 120:28-33,2000
- Takumida M, Anniko M, Popa R, Zhang DM: Lipopolysaccharide-induced expression of inducible nitric oxide synthase in the guinea pig organ of Corti. *Hear Res* 140:91-98,2000
- Takumida M, Anniko M: Glutamate-induced production of nitric oxide in guinea pig vestibular sensory cells. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 120:466-472,2000
- Popa R, Anniko M, Takumida M: Otoprotectant minimizes hearing defects caused by *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 120:350-358,2000.
- 工田昌也、夜陣紘治:抗酸化剤によるCDDP難聴の治療.耳鼻臨床93:533-539,2000
- Takumida M, Anniko M: Nitric oxide in guinea pig vestibular sensory cells following gentamicin exposure in vitro. *Acta Otolaryngol* 121: in press.
- Takumida M, Anniko M, Popa R, Zhang DM: Pharmacological models for inner ear therapy with emphasis on nitric oxide. *Acta Otolaryngol* 121: in press.
- Takumida M, Anniko M: Direct evidence of nitric oxide production in the guinea pig organ of Corti. *Acta Otolaryngol* 121: in press.
- Takumida M, Anniko M: Detection of nitric oxide in guinea pig inner ear, using combination of aldehyde fixative and DAF-2DA. *Acta Otolaryngol* 121: in press.

2. 学会発表

- Takumida M, Yajin K, Anniko M, Popa R: Nitric oxide and inner ear disorders. 37th Workshop on Inner Ear Biology, Uppsala, 2-5, September, 2000
- 工田昌也、夜陣紘治:ゲンタミシンによる前庭感覚上皮でのNOの産生:DAF-2DAによる検討.第10回日本耳科学会.平成12年10月21日、浜松.
- 工田昌也、夜陣紘治:メニエール病に対する抗酸化剤の治療効果.第59回日本めまい平衡医学会.平成12年11月30日、東京.

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生省科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）総括研究報告書
前庭機能異常に関する調査研究
分担研究者 室伏 利久 東京大学講師

研究要旨 種々の新しい生理学的検査法について検討した。音響刺激による前庭誘発筋電位(VEMP)は、メニエール病、遅発性内リンパ水腫などの前庭機能異常の生理学的検査法として有用であるが、電気刺激法との併用によって、迷路・後迷路病変の鑑別が可能となることが明らかとなった。また、自覚的水平位検査、振動刺激により誘発される眼振検査などの他の生理学的検査法も前庭機能障害の検出に有効であり、これらの検査法の併用は、末梢前庭器における部分障害の診断に有用と考えられた。

A. 研究目的

内耳は聴覚の受容器である蝸牛と平衡覚の受容器である耳石器、半規管からなっている。前庭機能検査としてはこれまで、温度刺激検査などの外側半規管系の臨床検査が主体であった。しかし、メニエール病、遅発性内リンパ水腫をはじめとする前庭機能障害症例における障害の部位、その範囲を正確に知るためには、外側半規管系以外の末梢前庭系の臨床検査の開発が必要である。

われわれは、前庭誘発筋電位(VEMP)をはじめとする生理学的臨床検査の有用性、意義を確立することを目的とした。

B. 研究方法

本年度はヒトにおける生理学的研究を主として行った。具体的には、音響刺激によるVEMPの測定に加えて、①電気刺激を用いた頸筋電位の測定、②自覚的水平位の測定、③振動刺激によって誘発される眼振の測定を行った。

C. 研究結果

①の研究では、音響刺激によるVEMP無反応の場合でも、内耳障害群では電気刺激を用いると正常な反応が認められるのに対し、後迷路障害群では、ほとんどの症例が、電気刺激によっても無反応、あるいは反応減弱を示した。この傾向は温度刺激検査におけるCPの程度によらなかった。②の研究では、自覚的水平位検査の結果とVEMPの結果には、その正常・異常に関して解離が認められる症例が数多く存在した。具体的には、自覚的水平位に異常を認めた5例中4例にてVEMPは正常であった。③の研究では、一側前庭機能障害症例51例中31例(61%)において vibration-induced nystagmus (VIN)が認められた。VINは、高度CPの症例でより高率に認められた。VINの発現とVEMPの成績のあいだには明らかな相関は認められなかった。

D. 考察

われわれの用いた電気刺激（乳突部－前頭部、3 mA、1 msec）は、直接前庭神経を刺激していること、また、外側半規管系の求心線維に対する刺激効果は弱いことが示唆された。自覚的水平位検査は、VEMPとは異なった部位の機能、おそらくは、卵形嚢機能を反映しているものと推定された。これに対し、VINは、半規管系の機能に関連した現象ではないかと推定された。

E. 結論

音響刺激による前庭誘発筋電位(VEMP)は、メニエール病、遅発性内リンパ水腫などの前庭機能異常の生理学的検査法として有用であるが、電気刺激法との併用によって、迷路・後迷路病変の鑑別が可能となることが明らかとなった。また、自覚的水平位検査、振動刺激により誘発される眼振検査などの他の生理学的検査

査法も前庭機能障害の検出に有効であり、これらの検査法の併用は、末梢前庭器における部分障害の診断に有用と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murofushi T, Matsuzaki M, Shimizu K: Vestibular-evoked myogenic potentials in patients with unilateral Meniere's disease. Ed. by Sterkers O, Ferrary E, Dauman R, Sauvage JP, Tran Ba Huy P. Meniere's disease 1999-update. Kugler Publications, The Hague, The Netherlands, pp 353-358, 2000.
- 2) Murofushi T, Nakamura M, Shimizu K: Effects of glycerol administration to vestibular-evoked myogenic potentials in patients with unilateral Meniere's disease. Ed. by Sterkers O, Ferrary E, Dauman R, Sauvage JP, Tran Ba Huy P. Meniere's disease 1999-update. Kugler Publications, The Hague, The Netherlands, pp275-277, 2000.
- 3) Ito K, Murofushi T, Mizuno M: Periodic alternating nystagmus and congenital nystagmus. *ORL* 62:53-56, 2000
- 4) Shimizu K, Murofushi T, Sakurai M, Halmagyi GM: Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 69: 276-277, 2000.
- 5) Halmagyi GM, Cremer PD, Anderson J, Murofushi T, Curthoys IS: Isolated directional preponderance of caloric nystagmus: I. Clinical significance. *Am J Otol* 21: 559-567, 2000.
- 6) Sheykhleslami K, Murofushi T, Kermany MH, Kaga K: Bone conducted evoked myogenic potentials from the sternocleidomastoid muscle. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 120: 731-734, 2000.
- 7) Takegoshi H, Murofushi T: Vestibular evoked myogenic potentials in patients with spinocerebellar degeneration. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 120: 821-824, 2000.
- 8) Sheykhleslami K, Kaga K, Murofushi T, Hughes DW: Vestibular function in auditory neuropathy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 120: 849-854, 2000.

2. 学会発表

- 1) 室伏利久：ミニレビュー Vestibular evoked myogenic potentials—まとめと今後の課題—めまい平衡医学会ワークショップ
- 2) 室伏利久, 清水 賢, 竹腰英樹, 松崎真樹, 渡辺剛士, 大木雅文:前庭性頸筋電位(VEMP)の潜時異常について. 第101回日本耳鼻咽喉科学会総会
- 3) Murofushi T, Shimizu K, Takegoshi H, Matsuzaki M, Ohki M: Galvanically evoked myogenic potentials on the neck muscle. Clinical application for vestibular disorders.The 20th Barany Society Meeting
- 4) Kosaki H, Murofushi T: Immunohistochemical study of click- sensitivity of the vestibular system by c-Fos protein induction. The 20th Barany Society Meeting
- 5) Matsuzaki M, Murofushi T: Responses on the neck of the guinea pig evoked by loud clicks. A preliminary report. The 20th Barany Society Meeting
- 6) Monobe H, Sugasawa K, Murofushi T: The outcome of the canalith repositioning maneuver. Are there any features in cases of failure? The 20th Barany Society Meeting
- 7) Murofushi T, Matsuzaki M, Shimizu K, Takegoshi H: Glycerol affects vestibular evoked myogenic potentials in Meniere's disease. The 20th Barany Society Meeting
- 8) Ohki M, Matsuzaki M, Sugasawa K, Murofushi T: Vestibular evoked myogenic potentials in patients with delayed endolymphatic hydrops. The 20th Barany Society Meeting

- 9) Takegoshi H, Murofushi T: Effects of white noise on vestibular evoked myogenic potential. The 20th Barany Society Meeting
- 10) Ushio M, Matsuzaki M, Takegoshi H, Murofushi T: Click- and short tone burst-evoked myogenic potentials in cerebellopontine angle tumors. The 20th Barany Society Meeting
- 11) 室伏利久：パネルディスカッション「VEMPの有用性と問題点」平成12年度日本めまい平衡医学会専門会員の会
- 12) Ohki M, Murofushi T: Vibration-induced nystagmus in patients with vestibular disorders. The 10th Annual Clinical and Scientific Meeting of the Neuro-Otology Society of Australia
- 13) Takegoshi H, Murofushi T: Effects of stapedial reflexes on vestibular evoked myogenic potentials. The 10th Annual Clinical and Scientific Meeting of the Neuro-Otology Society of Australia
- 14) Murofushi T, Matsuzaki M, Cheng PW: Vestibular evoked myogenic potentials. Click vs Short tone burst. The 10th Annual Clinical and Scientific Meeting of the Neuro-Otology Society of Australia
- 15) 松崎真樹、室伏利久: クリック音刺激によりモルモット頸部に誘発される電位. 第59回日本めまい平衡医学会
- 16) 物部寛子、水谷淳子、森田明夫、室伏利久: 術後語音明瞭度の著明な改善をみた頸静脈孔神経鞘腫の一例. 第59回日本めまい平衡医学会
- 17) 室伏利久、鄭 博文、松崎真樹、竹腰英樹: 電気刺激による前庭誘発頸筋電位：温度刺激検査の成績との関連について. 第59回日本めまい平衡医学会
- 18) Kianoush Sheykholslami, 室伏利久、加我君孝: Bone conducted evoked myogenic potentials from the sternocleidomastoid muscle. 第59回日本めまい平衡医学会
- 19) 大木雅文、中原はるか、室伏利久：前庭機能障害患者におけるvibration-induced nystagmusの検討. 第59回日本めまい平衡医学会
- 20) 木村美和子、中原はるか、松崎真樹、室伏利久：前庭神経炎症例におけるVEMPとsubjective visual horizontal. 第59回日本めまい平衡医学会
- 21) 石橋康子、菅澤恵子、室伏利久: 比較的高齢で発症したCogan症候群の一例. 第59回日本めまい平衡医学会
- 22) 中原はるか、菅澤 正、竹腰英樹、室伏利久: 特異な眼球運動を示したArnold-Chiari I型の1例. 第59回日本めまい平衡医学会

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生省科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）総括研究報告書

前庭機能異常に関する調査研究

分担研究者 渡辺行雄 富山医科薬科大学耳鼻咽喉科教授

研究要旨 1) メニエール病の疫学調査を行い、最近発症年齢が高齢化したことなどを報告した。2) 内リンパ水腫推定検査としての前庭誘発筋電図 (VEMP) の有用性を明らかにした。3) 三次元画像解析法により、前庭代償が完成していると考えられた一側前庭機能障害症例の体平衡障害の特徴を報告した。4) 難治性メニエール病に対する中耳圧刺激法 (メニエット) の使用経験を報告した。5) メニエール病の診断基準を、内リンパ水腫推定検査結果との比較で検討し、1974年診断基準が概ね妥当であることを報告した。

A. 研究目的

1) メニエール病の男女比、発症年齢、職業分布の年次的推移を検討する。2) 内リンパ水腫推定検査としての前庭誘発筋電図 (VEMP) の有用性を検討する。3) 一側前庭機能異常の体平衡障害の特徴を、三次元画像解析法を用いて解析する。4) 難治性メニエール病に対する、中耳圧刺激法の効果を検討する。5) メニエール病の診断基準の妥当性を内リンパ推定検査との対比で検討する。

B. 研究方法

1) 1980年から2000年までの間に、富山医薬大耳鼻咽喉科を受診したメニエール病確実例350例について、発症年齢、性別、職業分布の年次推移を調査した。また、2000年に本研究班班員所属の医療機関を受診した患者について、同調査を行い医薬大の直近のデータと対比した。2) VEMPによる前庭系内リンパ水腫の異常摘出率、特に同側遅発性内リンパ水腫における同検査の有用性を検討した。3) 三次元画像解析により、健常被験者と一側前庭異常患者の足踏み時の頭部と肩の回転角度の相関性を分析した。4) 中耳圧刺激装置を治療に抵抗する難治性メニエール病症例2例に使用した。5) 当科において、1974年製のメニエール病診断基準による確実例を、内リンパ水腫推定検査 (グリセロール検査、蝸電図、フロセミド検査) との比較でその妥当性を検討した。

C. 研究結果

- 1) メニエール病の発症年齢は、最近高齢化の傾向が認められた。また、富山県の傾向では女性症例中、主婦の割合が最近減少の傾向が確認された。男女比は、ここ20年間の変化が確認できなかった。
- 2) VEMPによる内リンパ水腫推定率はメニエール病、遅発性内リンパ水腫を総合して50~60%であった。
- 3) 健常被験者では、足踏み運動時の頭部回転角と方回転角の間で相関性はみられたが、一定の自由度が確保されていた。一側前庭機能障害症例ではこの相関性が極めて高度で、頭部と体幹が硬直した状態で足踏み運動が行われていることを示した。
- 4) 2例の難治例中、一例に発作間隔延長効果を認めた。
- 5) 1974年基準でメニエール病確実例中、内リンパ水腫推定3検査で94%に陽性所見が発現していた。

D. E. 考察と結論

- 1) 最近のメニエール病発症年齢の高齢化が確認された。今後、診断における中枢障害の合併、治療指針上の前庭機能選択破壊の選択などで検討を要する課題と考えられた。
- 2) VEMPによる内リンパ水腫推定は、聴覚系検査の反応が期待できない遅発性内リンパ水腫において

特に有用性があるものと考えられた。

3) 従来の方法では確認できなかった前庭機能異常症例の体平衡障害評価が、三次元解析法により可能になった意義は大きいと考えられた。

4) 限定ではあるがメニエール病に対する中耳圧刺激の、難治症例に対する有用性が示された。今後、症例を追加しての検討が必要と考えられた。

5) 1974年のメニエール病診断の手引きは自覚症を中心としたものであるが、他覚的内リンパ水腫推定検査と高い相関性が確認された点で、妥当な基準であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 渡辺行雄：病態と最近の治療法－末梢性めまい－. CLINICAL NEUROSCIENCE 別冊18(7)：809-812, 中外医学社, 2000.
- 2) 水越鉄理, 將積日出夫, 渡辺行雄：高齢者のメニエール病とその対策. JOHNS 16(12)：1885-1888, 東京医学社, 東京, 2000.
- 3) 安村佐都紀, 渡辺行雄, 將積日出夫, 碓井理恵：温度眼振中の心電図R-R間隔の変動についての検討. Equilibrium res 59(1):67-72, 2000.
- 4) 將積日出夫, 竹森節子, 渡辺行雄：前庭誘発筋電位 Equilibrium Res 59 (3) :186-192, 2000.
- 5) 浅井正嗣, 碓井理恵, 清水勝利, 渡辺行雄：日常生活動作の画像解析. Equilibrium Res 59(6): 586-592, 2000.
- 6) H. Shojaku, S.Takemori, F. Kawana, Y.Seki, Y.Watanabe al: Clinical significance of the sound-evoked cervical myogenic potentials among dizzy patients. In C.F. Claussen, C.T. Haid, B.Hofferberth (eds.) Equilibrium in Research and Equilibrimetry in Modern Treatment. Elsevier Science, Amsterdam/New York, 223-227,2000.
- 7) H. Shojaku, K.Mizukoshi, Y.Watanabe : Epidemiological studies on Meniere's disease in Japan (1979-1998). In C.F. Claussen, C.T. Haid, B.Hofferberth (eds.) Equilibrium in Research and Equilibrimetry in Modern Treatment. Elsevier Science, Amsterdam/New York, 371-376, 2000.
- 8) Fushiki H, Takata S, Yasuda K and Watanabe Y.: Directional preponderance in pitch circular vection. J. Vestib Res., 10: 93-98, 2000.
- 9) Fushiki H, Takata S and Watanabe Y.: Influence of fixation on circular vection. J. Vestib Res., 10: 151-155, 2000.
- 10) K. Mizukoshi, H. Shojaku, S. Aso, Y Watanabe: Clinical study of elderly patients with Meniere's and related disease. Auris Nasus Larynx 27:167-173, 2000.

2. 学会発表

- 1) Y.Watanabe, Zhang RL, H. Shojaku: Distribution of afferent fibers projections within the vestibular nucleus, which responds to intense sound. 21st Barany Society Meeting 2000,6 Uppsala, Sweden.
- 2) H.Shojaku, S.Takemori, K.Kobayashi, M.Nagasaki, K.Akaogi et al: Clinical significance of Glycerol VEMP for diagnosing the endolymphatic hydrops of the inner ear. 21st Barany Society Meeting 2000,6 Uppsala, Sweden.
- 3) K.Mizukoshi, H.Shojaku, S.Aso, M.Asai, Y.Watanabe: Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops in children. 21st Barany Society Meeting 2000,6 Uppsala, Sweden.
- 4) 渡辺行雄, 將積日出夫, 碓井理恵：パソコンによる前庭誘発筋電位の計測－高速現象情報処理の応用例－. 第59回日本めまい平衡医学会, 2000, 11, 東京.

- 5) 浅井正嗣, 清水勝利, 渡辺行雄: 足圧水平成分と身体動揺について. 第59回日本めまい平衡医学会, 2000, 11, 東京.
- 6) 安村佐都紀: 温度刺激検査時の自律神経機能の動態—心電図RR間隔のスペクトル分析を用いて—. 第59回日本めまい平衡医学会, 2000, 11, 東京.
- 7) 伏木宏彰, 安田恵子, 和田倫之助, 渡辺行雄: 視性自己回転感における周辺視野の重要性. 第59回日本めまい平衡医学会, 2000, 11, 東京.

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生省科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）総括研究報告書

前庭機能異常に関する調査研究

分担研究者 北原 紘 大阪労災病院耳鼻咽喉科医員

研究要旨 難治性メニエール病に対する内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術の長期臨床成績を報告すると同時に、ラットを用いた実験系でステロイドの腹腔、中耳腔、内リンパ嚢投与による内耳水チャンネル分子の発現動態への影響をreal time PCR法により明らかにした。

A. 研究目的

従来よりメニエール病の病態を内耳の自己免疫あるいは浮腫と考え、その治療法としてステロイドの全身投与もしくは中耳腔投与が行われてきた。今回我々は薬物投与経路として内リンパ嚢に注目し、難治性メニエール病患者の内リンパ嚢内腔へ高濃度ステロイドの局所投与を試みた。

また内耳で発現し水分代謝への関与が予想される水輸送蛋白アクアポリン(AQP)が、ステロイド負荷によりどのような発現動態を示しているのかを、幾つかの薬物投与法、中でも内リンパ嚢経路を用いて明らかにした。

B. 研究方法

難治性メニエール病20例に対して、内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術を施行した。本術式では嚢内腔に水溶性プレドニゾロン塊を挿入溶解させ、デキサメタゾン加ゼルスポンジを挿入留置し、フィブリン糊にて被覆固定した。

またWistar系ラットに各種投与法（腹腔内投与、中耳腔投与、内リンパ嚢投与）によりステロイド負荷をかけた後、内耳組織よりmRNAを抽出し、real timePCR法を用いてAQPmRNA発現量の差を検出した。

C. 研究結果

術後観察期間17-32ヶ月で、20例中15例(75%)にめまい発作消失、他5例についても改善～軽度改善傾向を示した。術前術側CPを示した12例中5例(42%)にCP陰性化が認められた。聴力成績に関しては20例中12例(60%)に10dB以上の聴力改善が認められ、さらに20例中9例(45%)では術前6ヶ月の変動幅以上に改善した。また耳鳴の気になり方については20例中15例(75%)で改善した。

AQPに関して、蝸牛ではAQP1,2,3,4,5,6が、内リンパ嚢ではAQP1,3,4,5,6が発現していることを確認した。また腹腔内負荷によりラット内リンパ嚢でAQP3 mRNAの発現量が有意に増加した。さらに中耳腔負荷によりラット蝸牛でAQP1 mRNAの発現量が有意に増加した。また内リンパ嚢負荷によりラット蝸牛でAQP1 mRNAの発現量に増加傾向がみられた。生食投与と比較して、ステロイド負荷による形態的、機能的な変化は認められなかった。

D. 考察

難治性メニエール病患者の内リンパ嚢内腔に高濃度ステロイドを局所投与することで、長期的にも良い成績を得ることができた。ステロイドの手術時に限った唯一回の投与効果の持続については議論はあるが、術後急性期にはフィブリン糊で被覆固定したステロイドによる内耳機能改善効果が期待され、術後慢性期には内リンパ嚢を大きく拡大開放させたことによる内耳機能改善効果の長期維持が期待された。

基礎実験からは、ステロイドの治効機序の一つ可能性としてAQPを介する内耳物質代謝が示唆された。

E. 結論

内リンパ嚢内腔に高濃度で組織貯留性の高いステロイドを局所投与することにより、難治性メニエール病に対して聴力改善を含めた内耳機能改善効果を期待することができる可能性が示唆された。

さらに基礎実験において、ステロイドはAQPを介して内耳物質代謝に影響を与える可能性が示唆された。

F. 研究発表

1.論文発表

- ・北原紘、近藤千雅、村田潤子、奥村新一：末梢前庭障害後の前庭代償不全患者に対するニルバジピン投与効果. *Pharma Medica* 18; 181-185, 2000
- ・北原紘：前庭代償. *Equilibrium Res.* 59; 103-111, 2000
- ・北原紘、近藤千雅、武田憲昭、村田潤子、奥村新一：めまいを伴う突発性難聴の平衡障害長期予後. *耳鼻臨床* 93; 449-454, 2000
- ・北原紘、武田憲昭、三代康雄、近藤千雅、村田潤子、奥村新一、久保武：内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術の手術侵襲に伴うめまい経過. *日耳鼻* 103; 1255-1262, 2000
- ・T.Kitahara, M.Fukushima, N.Takeda, T.Saika and T.Kubo : Effects of pre-flocculectomy on Fos expression and NMDA receptor-mediated neural circuits in the central vestibular system after unilateral labyrinthectomy. *Acta Otolaryngol.* 120; 866-871, 2000

2.学会発表

- ・北原紘、近藤千雅、村田潤子、奥村新一、三代康雄、久保武、梶川宏造：内リンパ嚢開放ステロイド挿入術後めまい経過. 大阪地方連合会、H12.03
- ・近藤千雅、北原紘、三代康雄、武田憲昭、村田潤子、奥村新一、久保武：内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術後眼振所見・前庭症状. 第101回日本耳鼻咽喉科学会総会、H12.05
- ・T.Kitahara, M.Fukushima, N.Takeda, T.Saika, A.Uno and T.Kubo : Role of cholinergic mossy fibers in vestibular nuclei in the development of vestibular compensation. 21th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2000
- ・N.Takeda and T.Kitahara : Role of neural plasticity-associated molecules in vestibular compensation. 18th International Australasian Winter Conference on Brain Research in Queensrown, August, 2000
- ・北原紘、福嶋宗久、武田憲昭、雑賀孝昇、宇野敦彦、奥村新一、久保武：前庭代償過程における cholinergic mossy fiberの役割. 第18回頭頸部自律神経研究会、H12.08
- ・北原紘、村田潤子、近藤千雅、奥村新一、三代康雄、久保武、梶川宏造：内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術後長期成績. 大阪地方連合会、H12.09
- ・福嶋宗久、北原紘、土井勝美、布施愉香、宇野吉裕、久保武：ステロイド投与によるラット内耳アクアポリン発現量への影響. 大阪地方連合会、H12.09
- ・北原紘、三代康雄、武田憲昭、近藤千雅、村田潤子、奥村新一、福嶋宗久、久保武：メニエール病に対する内リンパ嚢高濃度ステロイド局所投与による長期治療成績. 第10回日本耳科学会、H12.10
- ・福嶋宗久、北原紘、土井勝美、布施愉香、宇野吉裕、久保武：薬物投与による内耳アクアポリンmRNAの発現変化. 第10回日本耳科学会、H12.10
- ・北原紘、近藤千雅、奥村新一、武田憲昭、福嶋宗久、久保武：内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術の手術侵襲に伴うめまい経過. 第59回日本めまい平衡医学会、H12.11
- ・福嶋宗久、北原紘、土井勝美、布施愉香、宇野吉裕、久保武：薬物負荷によるラット内耳アクアポリンmRNA発現量の変化. 第59回日本めまい平衡医学会、H12.11

- ・宇野吉裕、土井勝美、布施愉香、福嶋宗久、北原紘、久保武：過重力負荷によるラット内耳水チャンネルの変化. 第59回日本めまい平衡医学会、H12.11
- ・北原紘、奥村新一、福嶋宗久、今井あや、宇野敦彦、雑賀孝昇、久保武、金子武嗣：前庭代償過程におけるFosおよびpreproenkephalin陽性内側前庭神経核細胞の役割. 大阪地方連合会、H12.

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生省科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）総括研究報告書

前庭機能異常に関する調査研究

分担研究者 竹田 泰三 高知医科大学耳鼻咽喉科学教授

研究要旨 1) 蝸牛と内リンパ嚢に水チャネルの構成蛋白の一つであるアクアポリン2が発現すると同時に、V2レセプターが内リンパ嚢にも発現することが判明した。内耳の水代謝がバゾプレッシンによって制御されている可能性があることが判明した。2) 内リンパ嚢手術によって作成した内リンパ嚢瘻孔の閉塞はマイトマイシンC負荷によって防止出来なかった。3) 遅発性内リンパ水腫は内リンパ水腫形成の本質に迫る重要な疾患概念であるが、1987年に基準化された診断基準は今や実体にそぐわないところが多く、あたら診断基準を提案した。

A. 研究目的

内リンパ水腫形成の機序を解明するために、動物実験では内耳の水代謝に重要な水チャネルについて検討すると同時に、臨床的には内リンパ水腫の代表疾患であるメニエール病、遅発性内リンパ水腫（DEH）の臨床像を検討した。

B. 研究方法

1) 水チャネルについて：Wisterラットの蝸牛と内リンパ嚢をRT-PCR法でアクアポリン2(AQP2)とV2 receptorのmRNAの発現を見た。

2) モルモットの内リンパ嚢を切開して、マイトマイシンCを局所負荷した。術後1ヶ月目に側頭骨を摘出し、脱灰の後ヘマトキシリンエオジンにて染色し、光学顕微鏡にて作成した瘻孔を観察した。

3) 1987年、平衡神経学会めまいの基準化委員会の答申によるDEHの診断基準を検討し、問題点を探った。

（倫理面への配慮）

高知医科大学実験動物取り扱い規定に従って実験した。

C. 研究結果

1) 蝸牛、内リンパ嚢にAQP2とV2 receptorのmRNAが発現した。

2) マイトマイシンCを局所負荷しても内リンパ嚢に作成した瘻孔は完全に閉塞していた。

3) DEHの臨床像は、従来の診断基準では、メニエール病様前庭症状のみに限定していたが、今や、DEHはしばしば聴力変動を来すことが知られており、メニエール病様の前庭・蝸牛症状と規定した方が実状にそうと考えられた。

D. 考案

内リンパ水腫形成に内耳の水代謝異常が基礎にあると考えられる。実際、水代謝を制御するホルモンであるバゾプレッシンの血漿値が内リンパ水腫が関連する症例で高いことは既に報告した。今回の実験ではバゾプレッシンの水制御に関するレセプターが蝸牛と内リンパ嚢に存在すると同時に、このレセプターよりのシグナルで誘導される水チャネル蛋白、AQP2が蝸牛と内リンパ嚢にあることが分かった。実際、モルモットにバゾプレッシンを負荷すれば内リンパ水腫が形成されることより、バゾプレッシンが内リンパ水腫形成に深く関与していると考えられる。

内リンパ水腫疾患に対する代表的な外科的治療は内リンパ嚢手術であるが、この手術で作成された内リンパ嚢の瘻孔は容易に閉塞し、術後容易に内リンパ水腫が再発すると考えられてきた。この瘻孔閉鎖を阻止す

るために、瘻孔部位にマイトマイシンCを塗布する方法が矢沢等によって提案された。しかし、今回の実験はこの方法が有効であることを支持しなかった。

近年、DEHの疾患概念は症例が集積されるに連れて拡大し、今後、内リンパ水腫の形成過程を検討するには、DEHの臨床像を詳細に検討しなければならない。しかし、近年、DEHの疾患概念は症例の集積とともに拡大し、実情に即した診断基準が望まれる。

E. 結 論

内リンパ水腫形成にバゾプレッシンを介した内耳の水代謝異常が深く関与していると考えられた。こんご、臨床例を通して、バゾプレッシンの関与を検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Takeda T, Takeda S, Kitano H et al. : Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. Hear Res 2000; 140: 1-6.

2. 学会発表

- ・ Sawada S et al. : Expression of aquaporins in the rat inner ear. ARO midwinter meeting. St. Petersburg, FL, Feb 20-24, 2000.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生省科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）総括研究報告書

前庭機能異常に関する調査研究

分担研究者 富山 俊一 日本医科大学助教授

研究要旨 Th1リンパ球が一過性の炎症細胞浸潤を呈する実験的自己免疫性迷路炎の発症誘導を介在することが免疫組織化学的に示唆された。

A. 研究目的

細胞介在性実験的自己免疫性迷路炎を担うリンパ球の性状を解明する。

B. 研究方法

牛膜迷路抗原で単回感作した近交系マウス内耳に浸潤するCD4,CD8陽性リンパ球の経時的変化とリンパ球サイトカイン（IFN-g,IL-2）の発現を免疫組織化学的に検索した。実験動物の処理は日本医大動物倫理委員会定める規約に従った。

C. 研究結果

CD4陽性細胞は感作後4日目には内リンパ囊遠位部を中心に浸潤が始まり、7日目には蝸牛前庭へも拡散し、12日目には浸潤数も増した。以後観察期間35日目でも浸潤数は減少するが、多数の動物で浸潤を見た。一方、CD8陽性細胞は感作10日目にごく少数浸潤したが、12日目には殆どの動物で消退した。感作4-7日目の期間でのCD4陽性細胞の局在とIL-2およびIFN-g陽性細胞の局在が極めて類似していた。この結果、単回の内耳抗原感作で炎症細胞細胞浸潤像を呈する実験的自己免疫性迷路炎はTh1リンパ球が介在する反応と示唆された。

D. 考 察

一般にT細胞介在性自己免疫病には糖尿病、関節炎、橋本病、多発性硬化症(MS)などの臓器特異性のある疾患が見られる。特にMSのモデルとしての実験的アレルギー性脳髄膜炎ではTh1リンパ球が介在する疾患であることが証明されている。本内耳自己免疫病の発症初期の段階では、本実験の結果もTh1リンパ球が重要な役割を担うことを示唆した。実際の臨床では内耳抗原の暴露が単回より複数回起こることが推察されることから、内耳自己抗体の病態への関わりを今後究明されよう。

E. 結 論

内耳自己免疫病は内耳抗原の暴露後、Th1介在性の自己免疫反応が惹起され発症し始めることが本実験結果から推察される。

F. 研究発表

1.論文発表

- ・ Tomiyama S: Th1;Mediator lymphocytes in experimental autoimmune labyrinthitis. Acta Otolaryngol .2001.in print.
- ・ Ikezono T, Tomiyama S, Pawankar R, Jinnouchi K, Suzuki Y, Yagi T: Passive transfer of the experimental autoimmune labyrinthitis. Audiolo Neurootol 5:292-299,2000
- ・ Watanabe K, Tomiyama S, Jinnouchi K, Yagi T: Detection of single-stranded DNA in the hydropic vestibule after the direct injection of antigen into the endolymphatic sac of guinea pigs.

Neurosci Lett 293:57-60,2000.

- ・ Tomiyama S, Jinnouchi K, Ikezono T, Pawankar R, Yagi T: An animal model of autoimmune inner ear disease. New Frontiers in immunobiology, Kulger pub, pp.103-111, 2000

2.学会発表

- ・ Tomiyama S.: Profile of lymphocytes in experimental autoimmune labyrinthitis. 37th Work shop on Inner ear biology, 2000, 9
- ・ 富山俊一：実験的自己免疫性迷路炎－浸潤リンパ球の免疫組織化学的解析. 第10回日本耳科学会. 2000.10
- ・ 富山俊一：実験的自己免疫性迷路炎におけるTh1細胞の役割. 第19回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2001.2

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生省科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）総括研究報告書

前庭機能異常に関する調査研究

分担研究者 中村 正 山形大学医学部耳鼻咽喉科学講座助教授

研究要旨 急性末梢前庭障害を疑った例の半数において視刺激検査で異常が認められ、中枢性障害も併せて関与している症例が含まれていることが明らかになった。

A. 研究目的

強い自発眼振を持つ急性末梢前庭障害における視刺激検査異常は偽陽性と判断されるが、自発眼振が弱い症例でも高度異常を来す場合がある。この臨床的意味について検討した。

B. 研究方法

定方向性水平回旋混合性自発・頭位眼振を認め、MRI異常のない60例を対象に、視刺激検査所見と自発眼振の強さとの関係を検討した。

C. 研究結果

視刺激検査異常と判定された28例（47％）と正常と判定された32例（53％）における自発眼振緩徐相速度(SPV)及びC P %には有意差はなかった。SPV10度/秒以上の症例でも視刺激検査異常は軽度であり、一方、SPV1度/秒未満でも視刺激検査で高度異常を認めた。

D. 考察、E. 結論

急性末梢前庭障害の診断には後頭蓋窩血管障害の鑑別が必要であるが、明らかな神経徴候を示さない後頭蓋窩梗塞例も多く、MRIも全例に行うことは物理的にも困難であるため、機能検査の重要性は高い。しかし、急性末梢前庭障害では強い自発眼振を持つ例も多いため、視刺激検査所見を重要視されていない現状である。

今回の結果は、急性前庭障害と診断された約半数に視刺激検査異常が認められ、しかも自発眼振の強さとは関連はないことがわかった。前下小脳動脈は小脳・脳幹部のみならず内耳にも血液を供給しているため、この領域の血管障害が内耳に限局すれば急性末梢前庭障害となり、小脳・脳幹に拡がれば、内耳障害に中枢性障害を併せた障害と成りうる。したがって末梢前庭障害が疑われても、視刺激検査に高度異常所見が認められれば、病巣が中枢に拡大していると判断すべきであると結論した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・中村 正、那須 隆、他：ルーチンENG検査としてのETT、OKN、VS検査の診断学的意義。
Equilibrium Res 2000;59：52-59.

2. 学会発表

- 1) Vestibulo-optokinetic interaction (VOI) を利用した一側末梢前庭障害検出法. 第59回日本めまい平衡医学会.
- 2) 末梢前庭障害における視刺激検査異常所見の意義（第2報）. 第101回日本耳鼻咽喉科学会総会.

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生省科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）総括研究報告書

前庭機能異常に関する調査研究

分担研究者 重野浩一郎 長崎大学耳鼻咽喉科助教授

研究要旨 メニエール病のめまい発作には半規管と耳石器が同時に障害される場合と半規管と耳石器が異なった病態を示す場合があること、さらに眼振を認めない耳石器障害によるメニエール病めまい発作があることが示された。メニエール病患者における内リンパ囊直流電位（ESP）の測定は内リンパ囊の機能を反映する生理学的手法として臨床応用可能と考えられた。

A. 研究目的

眼振が観察されないにも拘わらず強いフラツキを訴えるメニエール病めまい発作がある。このようなめまい発作には耳石器機能障害の関与が推測される。一方、ヒトにおけるESP測定は未だ報告がない。今回、メニエール病患者に対し行った内リンパ囊手術の術中にESPの測定を行った。

B. 研究方法

メニエール病4症例について、めまい発作群発期に、経日的に閉眼足踏検査（50歩）、赤外線ビデオカメラによる頭位眼振検査、坐位正頭位におけるOcular Torsion（OT）の測定を行った。OTの測定にはscanning laser ophthalmoscope（Rodenstock社製）を用い、左右眼のOTの角度の差の1/2が5度以上および2回の測定で左右眼とも同方向に5度以上回旋した場合を異常と判定した。経迷路法による聴神経腫瘍摘出を行った8例および内リンパ囊手術を行ったメニエール病患者2例（確実例）においてESPの測定を行った。ESP測定後、内リンパ囊を電顕にて観察した。

（倫理面への配慮）

健常人およびメニエール病患者に検査の意義や方法、安全性について十分に説明を行い了解を得た。

C. 研究結果

めまいやフラツキに伴う経日的な自発眼振の変化とOTの偏位は3例で一致し、1例では異なっていた。メニエール病患者において、2.4mVと低電位を呈した例と聴神経腫瘍例と変わらない電位18.2mVを呈した例があり、低電位を呈した例の内リンパ囊は変性が著明であった。

D. 考察

半規管系の左右のアンバランスを示す所見として自発眼振があり、耳石器系の左右のアンバランスを示す所見としてOTと自覚的垂直位が推測される。また、メニエール病の側頭骨病理所見から内リンパ水腫の重症度が報告され、球形囊>蝸牛>卵形囊>半規管の順に内リンパ水腫の程度は強いという。すなわち、耳石器の障害によるめまい発作は半規管の障害によるめまい発作以上に多い可能性がある。一方、聴神経腫瘍8例において内リンパ囊の組織学的異常を認めなかったことより、測定された電位はヒトESPの正常値を近似した電位とみなすことができる。また、メニエール病患者において低電位を呈した例の内リンパ囊は変性が著明であり、内リンパ囊の機能障害が推測された。

E. 結論

メニエール病のめまい発作には半規管と耳石器が同時に障害される場合と半規管と耳石器が異なった病態を示す場合があること、さらに眼振を認めない耳石器障害によるメニエール病めまい発作があることが示された。メニエール病患者においてヒト内リンパ囊ESPの測定は今後、メニエール病における内リンパ囊の機能を反映する生理学的手法として応用可能と考えられた。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Shigeno K, Kumagami H, Kobayashi T : Intratympanic streptomycin therapy for meniere's disease : Long follow-up. In ed Sterkers O, Ferrary E, Dauman R, Sauvage JP Huy TB. Meniere's disease 1999-Update. pp 669-676, Kugler Publications, Hague, 2000
- 2) Kumagami H, Loewenheim H, Beitz E, Shigeno K, Kobayashi T, Schultz J, Zenner HP, Ruppertsberg JP : Effects of antidiuretic hormones in the endolymphatic sac. In ed Sterkers O, Ferrary E, Dauman R, Sauvage JP Huy TB. Meniere's disease 1999-Update. pp 147-154, Kugler Publications, Hague, 2000

2.学会発表

- 1) 重野浩一郎、奥 竜太、小林俊光（長崎大耳鼻科）隈上秀高（国立嬉野病院耳鼻科）：メニエール病の耳石機能障害. 第15回九州連合地方部会. 平成12年7月30日. 久留米
- 2) 奥 竜太、重野浩一郎、小林俊光（長崎大耳鼻科）隈上秀高（国立嬉野病院耳鼻科）：良性発作性頭位めまい症と耳石器障害-Static Ocular Torsion による検討-. 第59回日本平衡神経科学会. 平成12年11月30～12月1日. 東京
- 3) 隈上秀高、道津充（国立嬉野病院耳鼻科）田中藤信、奥 竜太、重野浩一郎、小林俊光（長崎大耳鼻科）：ヒト内リンパ直流電位（ESP）. 第59回日本平衡神経科学会. 平成12年11月30～12月1日. 東京
- 4) 隈上秀高（国立嬉野病院耳鼻科）重野浩一郎、田中藤信、道津充、奥 竜太、小林俊光（長崎大耳鼻科）：ヒト内リンパ直流電位（ESP）測定を試み. 前庭機能異常・急性高度難聴平成12年度合同総会. 平成13年1月13日. 東京
- 5) 重野浩一郎、奥 竜太、小林俊光（長崎大耳鼻科）隈上秀高（国立嬉野病院耳鼻科）：メニエール病めまい発作と耳石器機能障害. 前庭機能異常・急性高度難聴平成12年度合同総会. 平成13年1月13日. 東京

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生省科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）総括研究報告書

前庭機能異常に関する調査研究

分担研究者 鈴木 衛 東京医科大学耳鼻咽喉科教授

研究要旨 前庭誘発筋電位をメニエール病その他の感音難聴症例に施行し、メニエール病では電位の出現は難聴の程度と相関すること、突発性難聴では相関しないことが判明した。動物の摘出内耳を用いた実験で、温度眼振発現のメカニズムには、内リンパ対流、内リンパ容積変化および受容器への直接作用の三者のあることが判った。

A. 研究目的

- 1) 前庭誘発筋電位（VEMP）をメニエール病症例に施行し、メニエール病の病態をVEMPがどれほど反映し、臨床検査として有用であるかについて検討した。
- 2) 温度刺激検査のメカニズムを明らかにするために、摘出内耳を用いて温度刺激下の半規管電位について検討した。

B. 研究方法

- 1) 32耳のメニエール病、7耳の突発性難聴例にVEMPを施行し、反応の有無について分析した。とくにメニエール病については、罹病期間と聴力との関係について重点的に検索した。
- 2) ウシガエル内耳を用い、後半規管に温刺激を与えて誘発される膨大部神経活動電位を記録し、いかなるメカニズムで温度刺激により半規管電位が発生するかを検討した。

C. 研究結果

- 1) メニエール病全体では、約31%の症例でVEMPの異常がみられた。罹病期間が長く、難聴が中等度以上進行している例でVEMPの異常が出やすい傾向があった。とくに、61 dB以上の高度難聴例の67%が異常をしめした。突発性難聴例では、聾にならない限りVEMPは正常であった。
- 2) 温度眼振反応のメカニズムとしては、内リンパの対流、容積変化、受容器への直接刺激の3者が考えられ、効果としては対流が最大で、受容器への刺激が最小であった。また、半規管遮断を行うと対流の効果は完全に消失することがわかった。

D. 考察

- 1) VEMPは石器系の機能検査として近年注目を集めているが、メニエール病の罹病期間や難聴の程度とある程度相関し病態を反映することから、メニエール病の機能検査として有用であると考えられた。突発性難聴の検討では、高度難聴であってもVEMPは正常に出ることが多かった。このことより、突発性難聴はメニエール病とは異なりその前庭障害の頻度は低いものと考えられた。
- 2) 温度刺激検査は繁用される平衡機能検査の一つであるが、末梢前庭レベルのメカニズムに関しても不明の点が多い。今回の実験から、温度刺激は内リンパの対流や容積変化の他、受容器へも弱いながら直接の刺激効果を有することが判明した。

E. 結論

- 1) メニエール病では、罹病期間が長く、難聴が中等度進行している例がVEMPの異常を示す傾向があった。とくに、61 dB以上の高度難聴例の67%が異常をしめした。
- 2) 温度眼振反応のメカニズムとしては、内リンパの対流、容積変化の他に、弱いながら受容器への直接刺激効果もあることが判明した。

F. 研究発表

1.学会発表

- ・ Mamoru Suzuki : Physiology of the vestibular system-Experimental study using isolated semicircular canals. 4th European Congress of Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery 2000年5月
- ・ 鈴木伸弘、北島尚治、竹之内 剛、金林秀則、市村彰英、堀口利之、鈴木 衛：メニエール病における VEMP の検討. 第59回日本めまい平衡医学会. 2000年12月

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生省科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）総括研究報告書

前庭機能異常に関する調査研究

分担研究者 朴沢孝治 東北大学大学院医学系 研究科感覚器病態学講座耳鼻咽喉科学分野講師

研究要旨 陽性に荷電したヒストンを動注後ヒストンに対する抗体を静注すると、自己免疫疾患を有しない個体でも内耳局所において抗原抗体反応に基づく免疫沈着が起こり、内耳機能の低下が起こりうることを証明した。

A. 研究目的

内耳においても免疫応答が起こることが証明され、感音性難聴やめまいの原因の一つとして免疫異常に基づく内耳機能障害が提唱されている。ヒストンを動注後ヒストンに対する抗体を静注すると、正常動物にも免疫異常マウスにみられるような免疫複合体の沈着を伴う糸球体腎炎を惹起できることが報告された。本研究は、糸球体基底膜と同様な陰性荷電を持つ血管条毛細血管基底膜において類似の反応が惹起されるか、さらに内耳機能にどのような影響を及ぼすかを明らかにすることを目的としている。

B. 研究方法

プライエル反射良好の白色ハートレー系モルモット雄14匹（体重250–300g）を用いた。ヒストンは、Washington Chemical Co. より購入したH2aを用い、抗ヒストン抗体は、ヒストンと keyhole limpet hemocyanin(KLH)複合体をRIVIのアジュバントと共に免疫した2匹のモルモットより得た血清を使用した。蝸牛内電位EPを正円窓より蝸牛管基底回転へ刺入したガラス電極より記録しつつ、ヒストン（2mg/100g体重）を動注し、次いで四倍希釈した抗ヒストン抗血清を静注した。対照として生理食塩水、ヒストン、リゾチーム動注後抗リゾチーム抗体を静注した群を作製した。実験後、動物を心腔より灌流固定し、腎及び内耳におけるIgG,C3,ヒストンの分布を免疫組織学的手法により解析した。

（倫理面への配慮）

本実験は、東北大学医学部動物実験施設倫理規定に従って行った。

C. 研究結果

ヒストンを動注後抗ヒストン抗血清を静注した群において抗血清静注後15分以内にEPの著明な低下が観察された。これらの動物の血管条毛細血管基底膜上には、糸球体基底膜上に観察されるようにIgGとヒストンの沈着が観察されたが、糸球体基底膜上にみられたC3は不明瞭であった。この群の特に第二回転より上方回転の血管条には浮腫が観られたが、糸球体において観察されたマクロファージを主体とする細胞浸潤は欠如していた。血管条以外の部位では内リンパ嚢の毛細血管基底膜にIgGとヒストンの沈着が観察された以外は著変なかった。このような変化は対照群では、リゾチームを動注後抗リゾチーム抗体を静注した動物を含めて観察されなかった。

D. 考察

以上の結果より、陰性に荷電した血管条毛細血管基底膜に、陽性荷電したヒストンが捕捉され、この凝集能の高いヒストンを標的に、後に注入された抗ヒストン抗体が結合したため、あたかも血管条に対する自己抗体が形成された際にみられる局所での免疫複合体の産生沈着現象が、免疫学的に正常なモルモットで再現され、更にEPの低下をきたしたと考えられた。このような現象は、陽性に荷電し且つ凝集能の高い抗原、例えばウイルス、細菌、薬剤等が流血中に入り、その後これら抗原に対する抗体が生成された際に起こりうる。したがって、このモデルは、日常臨床で経験する症例にも適応されうるものと考えられた。