

## 7. 鼓室内ゲンタマイシン注入療法の検討

久保 武、雑賀孝昇、今井あや、福嶋宗久、堀井 新、西村将人（大阪大学 耳鼻咽喉科）

### [Abstract]

Intratympanic gentamicin therapy

Takeshi Kubo, Takanori Saika, Aya Imai, Munehisa Fukushima, Arata Horii, Masato Nishimura  
Department of Otolaryngology, Osaka University Medical School

Our results indicate there is no difference between the two groups (shot-gun protocol and titration protocol) with respect to post-treatment control of vertigo and hearing disturbance in the treatment of intractable vertigo in Meniere's disease. As the titration protocol is more convenient than the shot-gun protocol, we prefer the former method. The relief of vertigo may occur because of the toxic effects of gentamicin on dark cells independent of the destruction of hair cells, as the goal of total ablation of vestibular function (caloric response) seems not necessary. To decrease the possible risk of delayed ototoxicity and preserve hearing function, dose and schedule should be discussed further.

### [はじめに]

メニエール病の治療としては、イソパイド等の利尿剤をはじめとする薬物内服療法が主に行われている。しかし、中には治療に反応せず、めまい発作を繰り返す症例も存在する。これら難治症例に対する鼓室内ゲンタマイシン注入療法の効果を検討した。

### [対象と方法]

対象は原則として6ヶ月以上の薬物内服療法に抵抗し、めまい発作を反復するメニエール病または遅発性内リンパ水腫症例とした。ゲンタマイシンの投与方法として以下の2つの方法を検討した。1つはshot-gunプロトコルで、鼓膜チューピングの後、3日間連続でゲンタマイシンを注入する方法である。投与後20分間は術側を上にした頭位を保ち、嚥下を禁止する。もう1つはtitrationプロトコルで、鼓膜穿刺針を用いてゲンタマイシンを注入する方法である。1回注入した後経過を観察し、めまい発作が再発するようなら再度投与を行うこととした。両投与方法とも10人に施行した。

### [結 果]

shot-gunとtitrationプロトコルの比較では、めまい改善の割合がそれぞれ80%と100%であったが、titrationプロトコルの方は経過観察期間がまだ短い例が多いため、両者に明らかな差はないものと思われた。聴力の悪化した症例の割合はそれぞれ20%と25%で、両者に差は認められなかった。（表1）また、治療の最終目標を内耳破壊と考えると、CPが陽性化するまで鼓室内注入を続けるべきと思われるが、CPが陰性のままの例と陽性化した例でめまい改善率や聴力の悪化率に差は認められなかった。（表2）ゲンタマイシン投与後にふらつきを訴える例がしばしば見られるが、そういったふらつきは徐々に改善していく事が多いと考えられている。しかし今回の検討では、術後1ヶ月以上の長期にわたりふらつきを訴える例が50%に及び、それら症例を検討した結果、術前CPが陽性の例が多いことがわかった。（表3）次に術後聴力の変化とめまい改善の関係を検討した。その結果、聴力悪化例でめまいが改善しやすい傾向が認められた。（表4）

**[考案・結論]**

shot-gunとtitrationプロトコール間に大きな差が認められなかったことより、投与の簡便さを考えると、titrationプロトコールの方が有用ではないかと思われる。実際過去の報告<sup>1)</sup>やレビュー<sup>2)</sup>でも投与方法による差は認められていない。またCPの陽性化が必ずしも必要でなかったことより、ゲンタマイシンの効果は内耳破壊によるものではなく、暗細胞の障害に伴う内リンパ水腫軽減による可能性が考えられる<sup>3)</sup>。今後は、術後の長期にわたるふらつきや、聴力悪化の割合をさらに軽減するような投与方法の検討が望まれる。

**[参考文献]**

- 1) Toth AA, Parnes LS: Intratympanic gentamicin therapy for Meniere's disease: Preliminary comparison of two regimens. J Otolaryngol 1995;24:340-344.
- 2) Blakley BW: Update on intratympanic gentamicin for Meniere's disease. Laryngoscope 2000;110:236-240.
- 3) Pender DJ: Gentamicin tympanoclysis: effects on the vestibular secretory cells. Am J Otolaryngol 1982;6:358-367.

表 1. shot gunとtitrationの比較

	めまい改善 (著明改善)	聴力悪化 (著明悪化)
shot gun	80% (60%)	20% (10%)
titration	100% (63%)	25% (0%)

表 2. CP不変例と陽性化例の比較

	めまい改善	聴力悪化
CP --> -	67%	0%
CP --> +	67%	0%

表 3. 術前CPと術後1ヶ月以上続くふらつき

	ふらつき
CP-	33%
CP+	80%

表 4. 術後聴力の変化とめまい改善率

	めまい改善
聴力改善	67%
聴力不変	91%
聴力悪化	100%

## 8. 勤労者3,400名における行動特性、ストレス源ならびに身体症状のアンケート調査結果

大貫純一、高橋正紘（東海大学医学部 耳鼻咽喉科）

山下裕司（山口大学医学部 耳鼻咽喉科）

### [Abstract]

Analysis of behavioral characteristics, causes of anxiety, symptoms incidental to anxiety in 3,400 workers

Junichi Ohnuki (1), Masahiro Takahashi (1), Hiroshi Yamashita (2)

Tokai University School of Medicine, Department of Otolaryngology (1)

Yamaguchi University School of Medicine, Department of Otolaryngology (2)

Questionnaire analysis of life-style was performed in persons (N=3410) who work at the same industry, and patients with Meniere's disease (N=80). In analysis of the workers, the severity of symptoms of autonomic nervous disorders became stronger as the score of Type A, self-restraint or escape as well as the level of anxiety increased. We suspect that a tendency towards stress-causative behavioral characteristics produces anxiety, which results in various symptoms. Since Meniere's disease patients showed significantly higher scores of behavioral characteristics than the workers, behavioral characteristics may be important in the genesis of Meniere's disease.

### [はじめに]

精神的、肉体的ストレスが様々な不定愁訴と関連していることは、既に報告されている。我々はメニエール病もこれらストレスを背景として発症する疾患と考えている。もし外的、内的ストレスが発症要因であるならば、一般集団のなかにも当然メニエール病の予備軍が存在する。これら予備軍は、メニエール病患者と共通したライフスタイルや行動特性を有する可能性がある。このような観点から、今回一企業の勤労者を対象にアンケート調査を実施した。また結果の一部をメニエール病患者の調査結果と比較した。

### [対象・方法]

調査対象は一企業の従業員約4,000名で、定期健康診断の際、ライフスタイルのアンケート調査用紙に記入してもらった。プライバシー保護のため、アンケートは無記名で記入後、自身で投函してもらった。記入不備を除き、3,410名の有効解答が得られた。男性2,373名、女性1,037名であった。アンケートには山下、高橋らにより作成されたものを用いた<sup>1),2)</sup>。内容はa) 年齢、性別、睡眠時間、帰宅時間、週末の過ごし方などの一般的な質問10項目、b) タイプA14項目、自己抑制5項目、逃避5項目の計24項目の行動特性、c) 日常的なストレスの種類と程度に関する質問22項目、d) 気分転換手段の種類と数に関する質問11項目、ストレスにより生じることが予想される不定愁訴的な身体症状の種類と程度の5項目である。行動特性、ストレスの程度については、大いにそうである、まあまあそうである、そうでないの3枝から選択させた。それぞれ2点、1点、0点と数量化し、合計点を求めた。気分転換手段は選択項目数をそのまま点数とした。身体症状はしばしばある、ときどきある、ないの3枝から選択させ、それぞれ2点、1点、0点とし、合計点を求めた。

### [結 果]

身体症状の点数を横軸に、行動特性の点数、ストレス源の程度を縦軸にとって関係を調べた（図1、2）。身体症状の点数が高くなるに従い、行動特性の点数、ストレスの点数が高くなる傾向が見られた。さらに、身体症状を耳症状、消化器症状、めまい、dry eye、動悸や発汗と項目別に、ない、ときどきある、

しばしばある各群で行動特性の点数を求めた(図3)。耳症状を除き、身体症状の程度の強いほど、行動特性の点数の大きい傾向が見られた。同様に、身体症状の各項目の程度とストレス源の点数の関係を調べた(図4)。行動特性と同じく、耳症状を除き身体症状の程度が強いほど、ストレス源の点数が大きかった。なお、睡眠時間、気分転換手段の多寡は身体症状と無関係であった。メニエール病患者80名のアンケート調査結果を勤労者集団の結果と比較した(図5)。タイプA、自己抑制、逃避、行動特性総点数いずれも、メニエール病群が勤労者群を有為に上回った(Mann-Whitney U-test)。しかし、ストレス源、睡眠時間、気分転換手段では両群で差が見られなかった。

#### [考察]

過去の疫学調査から、メニエール病発症のきっかけとして、精神的疲労が45.2%や肉体的疲労が34.4%に報告されている<sup>3)</sup>。さらに性格的に几帳面、神経質、社交的でない、などの傾向が報告されている<sup>3)</sup>。しかし、ライフスタイル、行動特性の傾向、ストレス源の多寡、不定愁訴の程度などの実態、相互の関係を系統的に調べた報告は少ない。我々は同一のアンケート調査表を用いて、過去に1企業で調査し、行動特性が年齢で影響されないこと、加齢と共にストレス源の点数が増加することを報告した<sup>1)・2)</sup>。さらにメニエール病患者は企業集団に比べ、行動特性やストレス源の点数が高い傾向のあることを報告した<sup>1)・2)</sup>。これらの調査結果は、一般化するには対象数が少なかった。今回は企業集団が3,410名と多数に登り、普遍性のあるものと言える。一般集団においても、身体症状の点数の高い人々は行動特性とストレス源の点数が高いことから、ある種の因果関係のあることが推測される。今回と同一対象の別の分析から(N=936)、身体症状、行動特性、ストレス源の各々の点数の関係は、一定の関係のあることが判明しつつある。ストレス源の点数は行動特性の点数と最も強く相関し、次いで身体症状の点数と相関する。身体症状と行動特性との相関は弱い。これより、タイプA、自己抑制、逃避などの行動特性傾向がストレス源を産み出し、この結果生じるイライラが身体症状を来すと、と解釈できる<sup>4)・5)</sup>。メニエール病患者群は行動特性の点数が一般集団よりも有為が高く、行動特性→ストレス源→身体症状の流れが起こることが予想される。メニエール病患者群のストレス源の点数は、今回の調査では一般集団と有意の差を示さなかった。しかし、先の調査で患者群では(N=60)、逃避の点数が身体症状と高い相関を示していた<sup>4)</sup>。今後、アンケート結果のより詳細な分析、アンケート内容の改良が必要であろう。

#### [結論]

企業の3,410名、メニエール病80名にライフスタイルのアンケート調査を実施した。企業調査では、自律神経失調的な身体症状はタイプA、自己抑制、逃避などの行動特性傾向の強い人、イライラの程度の強い人でより著しかった。ストレスを生みやすい行動特性傾向がイライラを生み、イライラが身体症状を来すと考えられる。一般集団と比べ、メニエール病患者は行動特性の点数が有為に高いことから、行動特性をメニエール病の発症要因として考慮する必要がある。

#### [参考文献]

- 1) 山下裕司、下郡博明、綿貫浩一、高橋正紘：メニエール病とタイプA行動特性。耳鼻臨床90:1209-1213, 1997.
- 2) 山下裕司、菅原真一、下郡博明、高橋正紘：メニエール病患者の行動特性について—アンケートによるストレスの定量化—。Equilibrium Res 57:428-434,1998.
- 3) 水越鉄理、将積日出夫、渡辺行雄。メニエール病の疫学—本邦の調査研究を中心に—。Equilibrium Res 56:219-233,1997.
- 4) 高橋正紘：メニエール病の生活指導。武田憲昭(編)EBMに基づくめまいの診断と治療、文光堂、印刷中。
- 5) Takahashi M, Ishida K, Iida M, Yamashita H, Sugawara K: Analysis of lifestyle and behavioral characteristics in Meniere's patients and a control population. Acta Otolaryngol, in press.

図1  
行動特性

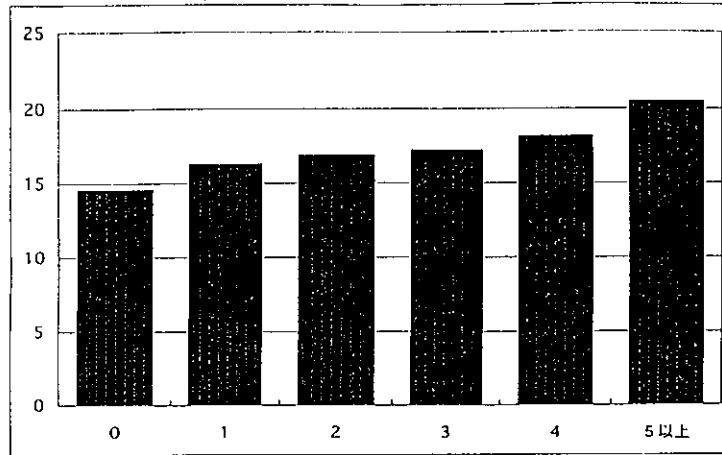


図2  
ストレス源

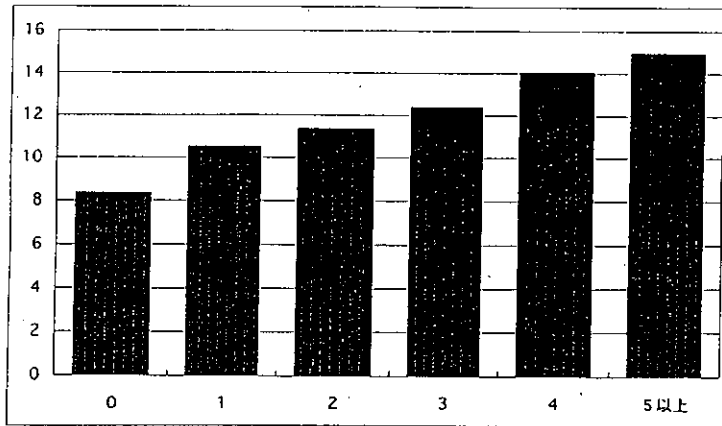


図3

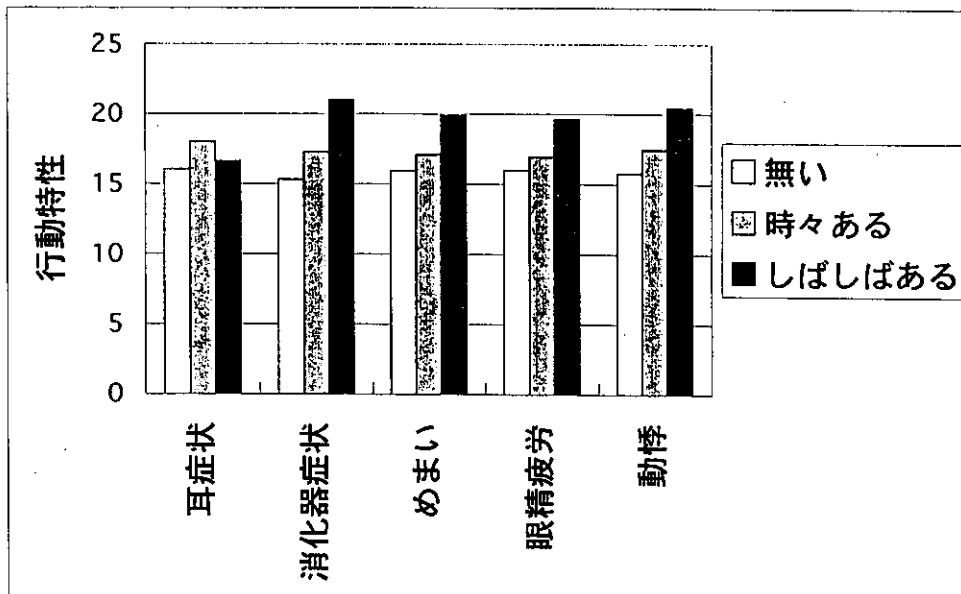


図 4

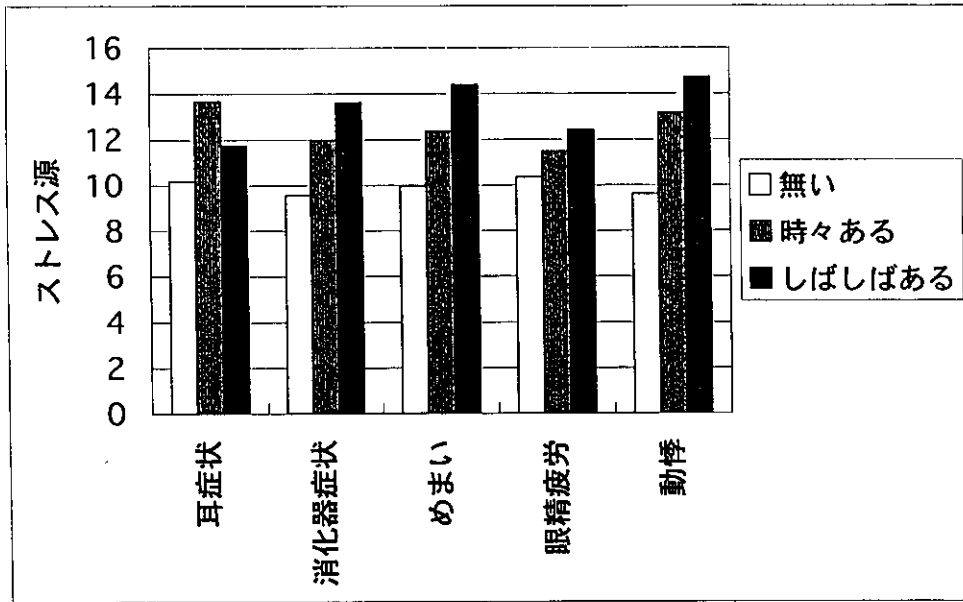
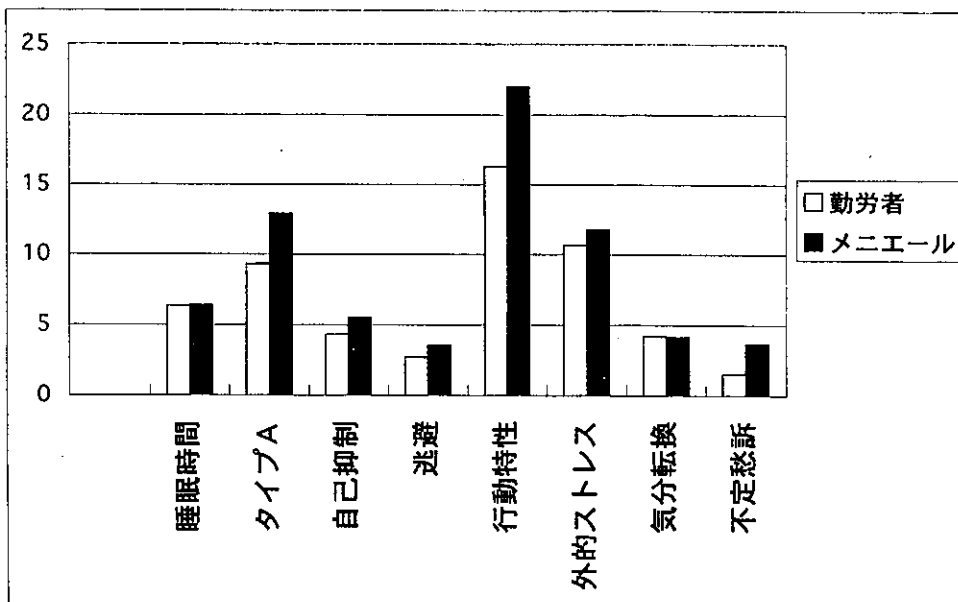


図 5



## 9. インターネットを用いたライフスタイルに関するアンケート調査 ーめまいとストレスの関連についてー

菅原一真、橋本 誠、奥田 剛、山下裕司（山口大学医学部 耳鼻咽喉科）  
高橋正紘（東海大学医学部 耳鼻咽喉科）

### [Abstract]

The internet survey of life-style - the relationship between vertigo and stress

Kazuma Sugawara (1), Makoto Hashimoto (1), Takeshi Okuda (1), Hiroshi Yamashita (1), Masahiro Takahashi (2)

Yamaguchi University School of Medicine, Department of Otolaryngology (1),

Tokai University School of Medicine, Department of Otolaryngology (2)

[Purpose] The purpose of this study is to know the relationship between vertigo and stress by an internet survey of life-style.

[Method] We built a questionnaire-answer system about a life-style on our web site. The answers were compared with the past results. [Results] Six thousand sixty five people answered our questionnaire. People who had felt vertigo frequently showed significantly larger scores in both anxiety and behavioral characteristics than people who felt no vertigo.

[Conclusion] The result of internet survey indicates close relationship between vertigo and stress.

### [はじめに]

めまい患者にストレスが関与していることは、日常診療においてよく経験される。ストレスとメニエール病との関連を証明するため、多くの試みがなされてきた<sup>1) - 4)</sup>。ストレス反応の個人差はストレス源だけでなく、個人の持つ性質や個人の置かれた周囲の環境により規定されると考え、ストレス源だけでなく行動特性やストレス緩和因子に着目した<sup>5)・6)</sup>。その上で独自のアンケートを作成し、一般企業の社員やストレスと関連の深い疾患といわれるメニエール病患者で、ストレスの定量を試み報告した<sup>6)</sup>。今回は、アンケートの有用性をさらに検証するため、インターネットを用いた調査を施行し、過去の検討と比較して報告した。

### [対象・方法]

2000年6月1日より11月30日までに、6065人が本調査用に作成しインターネット上に公開されているホームページ (<http://www3.tkc-city.net/~kazuma/>) にアクセスし、調査表に回答した。内訳は、インターネットを使用するという性質上、20歳代に最も多く、10代、30代がそれに続いていた。性別では女性が多かった。これまでに報告しているアンケート（ライフスタイルについての実態調査）をストレス源、行動特性、ストレス緩和因子の3つの部分に分割し、アンケート表とアンケート調査の依頼文を表示したホームページを作成した。ホームページ閲覧者にはアンケート表が提示され、各項目についてマウスのクリックボタンで回答を行うように設定した。作成したプログラムにより、回答結果は著者のサーバーへ送信され、回答結果は自動的に集計記録された。得られた結果を、過去の山口県内の企業に対して実施したアンケート調査結果<sup>6)</sup>と比較した。

### [結 果]

図1に各項目の合計点数の年齢別検討を示した。点数の平均に若干の相違があるものの、各項目の年齢による傾向はほぼ再現されていた。図2にめまいの頻度と各項目の合計点の関係を示した。めまいの頻度が高い群ほど、ストレス源、行動特性の点数が高く、ストレス緩和因子の点数は低かった。以前の企業調査では、有意差が検出されなかった項目についても今回は有意差を認めた。

## [考案・結論]

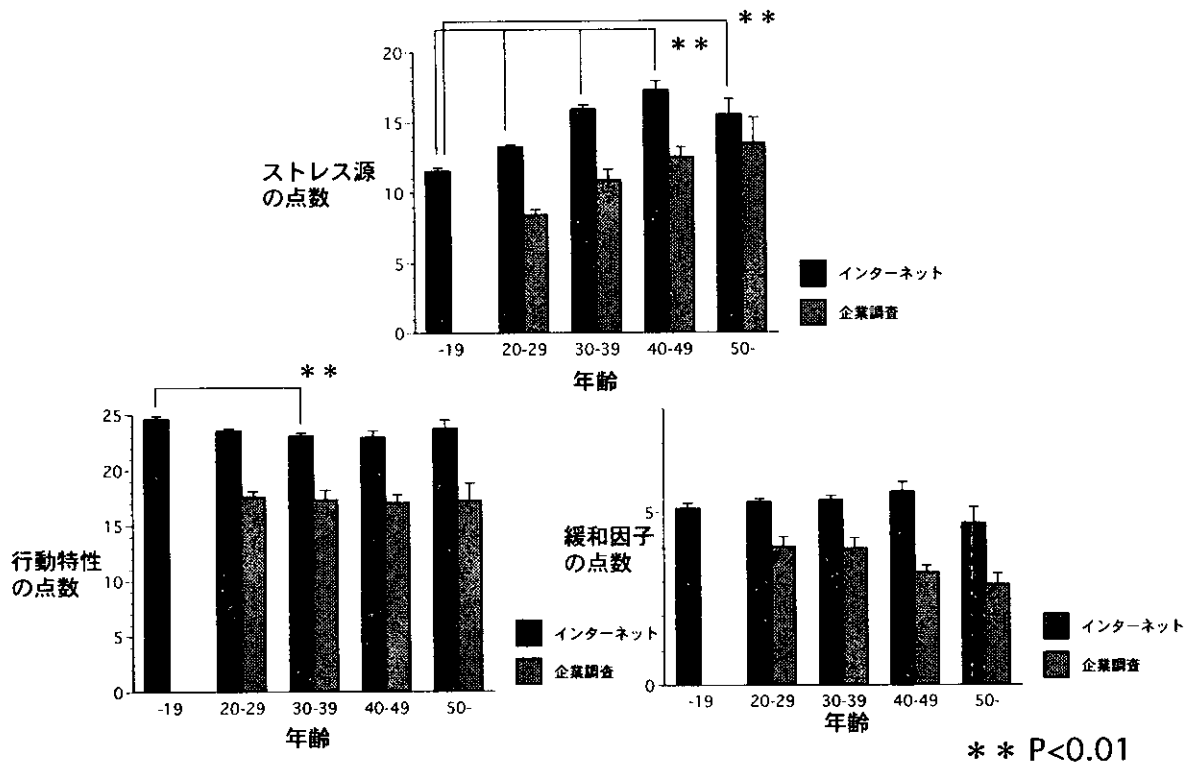
メニエール病の疫学調査から、精神的・肉体的疲労や睡眠不足がメニエール病の発症に関与していると報告されている<sup>1) - 3)</sup>。しかし、ストレスとなる事象が同一であっても、ストレス反応の大きさは個人によって異なる。我々は、ストレス反応の個人差が個人の性格や、個人の置かれた周囲の環境に由来する、と考えた。そこで、ストレス源だけでなく、行動特性やストレス緩和因子に着目し、定量評価できるようアンケートを作成し、報告してきた<sup>6)</sup>。今回はインターネットを利用することで、多くの対象に対しアンケートを施行することができたが、結果はほぼ同様の結果であった。各項目の合計点数を年齢別に見ると、過去の調査結果を再現していた。これより、本アンケートの結果は社会の実態を矛盾なく反映していると解釈できる。平均点が過去の企業調査と異なっていた理由については、方法の違いが最も大きく影響したと考えられる。インターネット調査は匿名性が高く、対象者の本心がより強く反映される可能性がある<sup>7)</sup>。同時に、アクセスする人々に偏りのある可能性も否定できない。めまいの頻度と各項目の合計点の関係については、以前の企業調査と同様の結果であった。めまいの頻度が高い群ほどストレス源、行動特性の点数が高く、ストレス緩和因子の点数は低かった。今回の調査結果では以前の調査と異なり、ほとんどの項目について群間で有意差が見られた。これは対象数が企業調査では336であったのに対し、今回のインターネット調査では6065と対象数が大きかったためと思われる。

## [参考文献]

- 1) 北原正章：メニエール病の基礎と臨床. 第82回日耳鼻宿題報告. 1981.
- 2) 水越鉄理、猪初男、石川和光、他：厚生省特定疾患メニエール病調査研究班によるメニエール病の疫学調査と症状調査. 耳鼻臨床70:1669-1686,1977
- 3) 伊東宗治、水越鉄理、將積日出夫、他：メニエール病背景因子に関するコミュニティ心理学的アプローチ（第2報）. Equilibrium Res Suppl 7:27-29,1991.
- 4) 高橋正紘：めまい・平衡障害と患者の心理. 加我君孝編. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科MOOK 19:61-68、金原出版、東京、1991.
- 5) 山下裕司、下郡博明、綿貫浩一、他：メニエール病とタイプA行動特性. 耳鼻臨床90:1209-1213,1997.
- 6) 山下裕司、菅原一真、下郡博明、他：メニエール病患者の行動特性について—アンケートによるストレスの定量化—. Equilibrium Res 57:428-434,1998.
- 7) 法橋尚宏、山本泰弘、鈴木隆、他：Internetを用いた電子調査法についての考察. コンピューターサイエンス3:121-156,1996.

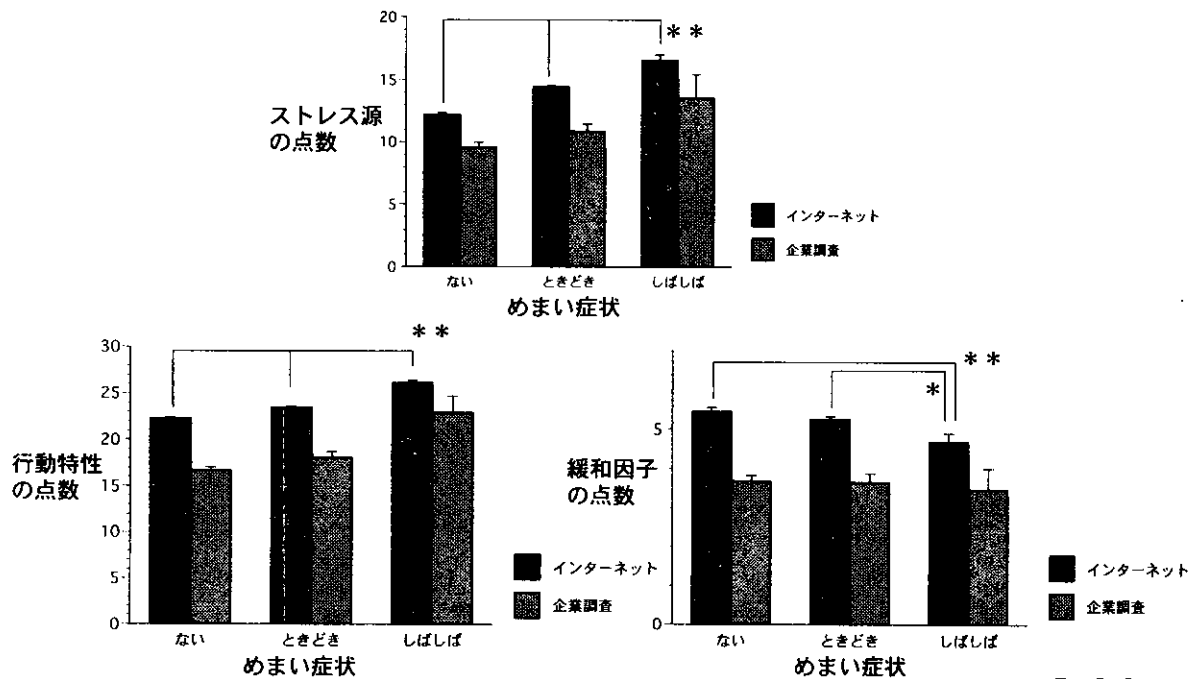


図1. 各項目の年齢別検討



\*\* P<0.01

図2. めまいの頻度と各項目の関係



\*\* P<0.01  
\* P<0.05

## 10. メニエール病の診断基準をめぐって

高橋正紘 (東海大学医学部 耳鼻咽喉科)

竹田泰三 (高知医科大学 耳鼻咽喉科)

鈴木 衛 (東京医科大学 耳鼻咽喉科)

### [Abstract]

Diagnostic standard for Meniere's disease.

Masahiro Takahashi (1), Taizo Takeda (2), Mamoru Suzuki (3)

Tokai University School of Medicine, Department of Otolaryngology (1)

Kochi Medical College, Department of Otolaryngology (2)

Tokyo Medical College, Department of Otolaryngology (3)

[Purpose] The purpose of this study is to critically discuss the diagnostic standard for Meniere's disease in Japan, i.e., triad of repetitive vertiginous attack, repetitive cochlear symptoms and no possibility of vertigo of other origin

[Method] We asked several questions mainly as to whether the standard should be revised or not, to 14 researchers of Meniere's disease by e-mail.

[Result] Nine persons responded. Although most researchers (78%) agreed to the contention that stuffed ear should be described in the standard, only half of the people consented to the proposal that the diagnostic standard should be revised. Majority of attendants at the meeting for reporting opposed revision of the standard.

[Discussion] Although it is true that the standard is well known, easy to use, and applicable without particular examinations, social circumstances have changed; not only older patients, but also atypical or borderline patients have increased. To diagnose patients early and give appropriate treatment from a viewpoint of psychosomatic medicine, it may be important to clarify the relation between stress or behavioral characteristics and onset of Meniere's disease.

[Conclusion] Revision of the diagnostic standard of Meniere's disease was discussed. The majority of researchers think that the standard should not be revised. It may be important to objectively show stress or behavioral characteristics as causatives of Meniere's disease.

### [はじめに]

我が国ではメニエール病の診断は、厚生省、メニエール病調査研究班によって作られた「メニエール病診断の手引き」によっている。この診断基準は、回転性めまい発作の反復、耳鳴や難聴など蝸牛症状の反復、他の原因疾患のないこと、とされている<sup>1)</sup>。この診断基準は臨床症状のみからなり、簡潔で使いやすく優れた基準として定着している。その一方、この手引きの作成された四半世紀前とメニエール病を取り巻く環境が変化してきている<sup>2)</sup>。当時は、メニエール症候群の名称が普及しており、本来のメニエール病と他の末梢性めまいとの境界を明快にすることが、この手引きに課せられた使命であった。現在は、成因が内リンパ水腫であることが認知されており、軽症例や同じ内リンパ水腫である低音障害型感音難聴が増加している。慢性化すると難治な本疾患では、早期発見、早期の生活指導などが不可欠である<sup>3)</sup>。この観点から、診断の手引きを改正する必要があるかどうかのアンケート調査を、班員と研究協力者を対象として行った。

### [対象・方法]

研究班員、研究協力者14名を対象にe-mailで以下の質問を送り、答えを返送してもらった。質問1)  
「手引きには、最も多い症状である耳閉塞感が含まれていません。診断基準に含めるべきとお考えですか？

(はい、いいえ)。2) 「手引きには、臨床症状のみが記されています。内リンパ水腫を診断基準にうたうべきとお考えですか？(はい、いいえ)。3) 発症誘因として、ストレスを生みやすい行動特性やライフスタイルが示唆されています。診断基準に盛り込むべきとお考えですか？(はい、いいえ)。4) メニエール病診断の手引きを改定する必要があると思いますか？(診断の見直しが必要である、補足の変更で十分である、改定する必要はない)。5) その他、診断基準についてのご意見。全員にアンケートを送ったが、14名中、9名から答えが得られた。結果を集計し、研究班の報告会で内容を報告し、出席者の意見を求めた。

## [結 果]

1) 耳閉塞感を診断基準に含めるべきという意見は7/9 (78%)、含めるべきでないという意見は2/9 (22%)であった。耳閉感についての意見として、a) 改定する場合には重要項目である、b) 診断の必要条件とは考えられない、c) 軽度難聴の中に耳閉塞感も含まれる、があった。2) 内リンパ水腫を診断基準にうたうべきという意見は5/9 (56%)、うたうべきでないという意見は4/9 (44%)であった。内リンパ水腫については、a) 確実な診断法を欠くので、臨床症状中心の基準が望ましい、b) 検査が煩雑で、施設や意欲の点で制限が大きい、c) 基準に特殊検査を含めるべきでない、があった。3) 行動特性やライフスタイルを診断基準に盛り込むべきという意見は2/9 (22%)、盛り込むべきでないという意見は7/9 (78%)であった。意見として、a) ストレスは約半数でしか誘因になっていない、b) 治療指針や治療の手引きとして取り込んではいかがか、など。4) 診断基準の見直しが必要という意見は4/9 (45%)、補足で十分が5/9 (55%)、改定は不必要が0 (0%)であった。5) その他の意見としては、a) 「手引き」はメニエール病以外を含み過ぎる、b) 蝸牛型メニエールの基準が不明である、c) 中枢疾患の除外に具体的指針が必要である、d) 中枢疾患云々を改定すべきだ、e) 補足でより広範囲を拾い上げては、f) 病因が解明されてから基準を変更すれば良い、g) 眼振の性状やめまいの持続を記載すべきでは、h) 補助診断として血清内耳抗体検査法(メニエール病で抗体価上昇が30-50%)を盛り込んで、などがあった。報告会で主席者の意見を求めたところ、「メニエール病診断の手引き」をこのまま継続すべき、という意見が圧倒的に多数を占めていた。

## [考 察]

メニエール病は広く社会に知られる病名となり、「メニエール病診断の手引き」も普及した。しかし、現状を見ると、診断が必ずしも治癒に結びついてはいない。現在増加傾向にある軽症例や低音障害型感音難聴は、「手引き」を適用するとメニエール病ではなく、メニエール病の疑いと診断される<sup>1)</sup>。しかしこれらも内リンパ水腫によると考えられており、同一の治療が行われている。これより、メニエール病および類似疾患については、メニエール病と診断することよりも、内リンパ水腫をきたした背景をいかに解消するかが重要であり、求められている<sup>2),3)</sup>。メニエール病の非典型例や高齢例の増加は、明らかに本疾患が環境要因や個人を取り巻くストレスと関係することを物語っている。過去に研究班で行われてきた大規模な疫学調査は、精神疲労や肉体疲労が患者の34-45%に見られたと報告している<sup>4)</sup>。我々が最近行った、企業やメニエール病患者を対象としたアンケート調査からは、外的なストレス(睡眠不足、長時間労働など)よりも、行動特性に根ざした内的ストレスが身体症状とより高い相関を示している<sup>5)-8)</sup>。これらの結果からは、ストレスがメニエール病に関係していることは明らかで、患者ばかりでなく治療者側の意識をも改める必要がある。今回の班員、研究協力者のアンケート、ならびに報告会の出席者の意見からは、診断基準の見直しには消極的であった。今後、行動特性や内的ストレス(イライラ)と発症の関係をより客観的に示し、基準の見直しや治療指針の作成に当り、関係者の同意を得る努力が必要である。

## [結 論]

メニエール病の診断基準について、研究班員、研究協力者を対象として見直しの必要性をアンケート調査した。大勢は、当面の改定は不要というものであった。今後発症誘因としての環境要因、行動特性や内的ス

トレスとの関係を明確化が、早期治療、予防に結びついた基準の必要性を促すと考えられる。

**【参考文献】**

- 1) 渡辺いさむ：厚生省研究班のメニエール病診断基準について. 耳鼻臨床70:1687-1690,1977.
- 2) 高橋正紘：めまい・難聴. ケーススタディー（1）. 耳鼻頭頸67:80-92,1995.
- 3) 高橋正紘：めまい・平衡障害と患者の心理. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科MOOK19:61-68,1991.
- 4) 水越鉄理、将積日出夫、渡辺行雄. メニエール病の疫学—本邦の調査研究を中心に—. Equilibrium Res 56:219-233,1997.
- 5) 山下裕司、下郡博明、綿貫浩一、高橋正紘：メニエール病とタイプA行動特性. 耳鼻臨床90:1209-1213,1997.
- 6) 山下裕司、菅原真一、下郡博明、高橋正紘：メニエール病患者の行動特性について—アンケートによるストレスの定量化—. Equilibrium Res 57:428-434,1998.
- 7) 高橋正紘：メニエール病の生活指導. 武田憲昭（編）EBMに基づくめまいの診断と治療、文光堂、印刷中.
- 8) Takahashi M, Ishida K, Iida M, Yamashita H, Sugawara K: Analysis of lifestyle and behavioral characteristics in Meniere's patients and a control population. Acta Otolaryngol, in press.

## 11. 身体平衡に占める視覚と前庭覚

一氏佳代子、高橋正紘、飯田政弘（東海大学医学部 耳鼻咽喉科）

池田卓生（山口大学医学部 耳鼻咽喉科）

### [Abstract]

Visual and vestibular functions in control of standing posture

Kayoko Hitouji (1), Masahiro Takahashi (1), Masahiro Iida (1), Takuo Ikeda (2)

Tokai University School of Medicine, Department of Otolaryngology (1)

Yamaguchi University School of Medicine, Department of Otolaryngology (2)

We studied the effect of vision upon sensation and standing posture during Coriolis stimulation at 50-150o/s in 19 normal adults volunteers. Whereas sensation and posture markedly differed between vision and nonvision conditions under slow-speed rotations, they resembled each other under high-speed rotations. The result indicates that vision is unable to perceive surrounding space, thus to control posture under high-speed passive locomotion. The findings were explained simply by vector-analysis of head movements.

### [はじめに]

回転中、遮眼で頭部を傾斜すると、慣性入力が頭部に作用し奇妙な受動感覚、眼振、揺らぎが生じ、コリオリ刺激と呼ばれている<sup>1)</sup>。裸眼で頭部を傾斜してもこれらの現象はほとんど起こらない。遮眼と裸眼の違いは、頭部内に外界に相当するベクトルを想定することで、単純に説明が可能である<sup>2)</sup>。しかし、これらは比較的遅い回転刺激で観察された結果である。今回は、高速回転移動中にこの原則が成立するか否かを調べるために、以下の実験を行った。

### [対象と方法]

対象は22歳から32歳までの健康成人19名である（平均年齢は26.4歳）。刺激装置はコンピュータ駆動の回転椅子を改造した回転起立台である。直径80cm、高さ60cmで、回転台周囲には幅40cmのドーナツ様のステップが設けてある。回転中の圧中心移動を記録するため、起立台中心に重心動揺計を設置した。さらに、転倒を考慮して安全のため、ステップ周辺に柱を立て、安全ネットを張り巡らした。被験者は回転台中央に両足中心を15cm離して、腕組みをして立つよう指示された。回転開始120秒後に頭部を45度前屈し、90秒後に直立位に戻り90秒間その姿勢を保った。回転方向は常に右回りとし、回転速度50o/sから始め、適宜休息を設けて20o/s間隔で、150o/sまでの速度で実験した。回転中、足の踏み換えや移動、転倒のある場合は、直ちに回転を停止し起立不成功と判定した。実験は先ず遮眼で行った後、同一速度の裸眼で行った。今回は遮眼と裸眼の結果を、起立成功率（起立成功例数/19%）を指標として比較した。

### [結果]

横軸に回転速度、縦軸に起立成功率をとり、遮眼と裸眼の起立成功率を示す（図1）。回転速度50o/sの成功率は、遮眼で57.9%、裸眼で89.5%と大きな違いが見られた（ $P<0.05$ 、ANOVA）。しかし、70o/s以上では両条件とも急速に悪化し、110o/s以上では起立成功はむしろ例外的であった。70o/s以上では両条件で有意の差は見られなかった。

### [考察]

コリオリ刺激中のベクトル解析により<sup>3)</sup>、結果を解釈した（図2）。回転中に頭部を傾斜すると、頭部を貫く回転軸の方向が変化するため（ $\omega_1 \rightarrow \omega_2$ ）、頭部に一瞬回転加速度（ $\Delta \omega$ ）が加わる。前庭器から慣

性入力 ( $\phi \Delta \omega$ ) が脳に投影される。一方、外界は脳で知覚されているので、外界を頭部内のベクトルとして表現できる。遮眼では台上に静止起立していると知覚されるので、頭部内のベクトルはゼロである。このため、頭部傾斜で頭部内のベクトルは慣性入力 ( $\phi \Delta \omega$ ) に占拠され (A)、感覚と姿勢がこれに従い受動感覚と揺らぎが起こる。裸眼では外界が知覚されているので、これを頭部内のベクトル ( $\phi \omega 1$ ) として表現できる。 $\phi \omega 1$  は頭部傾斜の際、慣性入力  $\phi \Delta \omega$  と合成され  $\phi \omega 2$  となる。低速回転では  $\phi \omega 1$  は  $\omega 1$  と大きさが等しいので、 $\omega 2$  も  $\omega 1$  に等しく (Bの大きい↑の  $\phi \omega 1$ 、 $\phi \omega 2$ )、頭部を傾斜しても外界の知覚は影響されない<sup>2)</sup>。感覚と姿勢がこれに従うため、能動感覚と安定した姿勢が維持される。今回の結果から、高速回転でコリオリ刺激を与えると、裸眼と遮眼で明らかな違いは見られなかった。つまり裸眼においても低速回転の遮眼と似た現象が起きている。低速から高速への移行では、外界の知覚が不完全なため  $\phi \omega 1$  は  $\omega 1$  よりも小さくなる。この結果、慣性入力  $\phi \Delta \omega$  と合成された  $\phi \omega 2$  は  $\omega 2$  よりも小さくなり (Bの小さい↑の  $\phi \omega 1$ 、 $\phi \omega 2$ )、受動回転感覚と姿勢の揺らぎが起こる。高速移動ではたとえ外界を見ていても、視覚から外界を知覚できないことを示している。外界を知覚できなければ、慣性入力の影響を免れず、合目的に姿勢を制御することも出来ない。コリオリ刺激を一過性のめまいとみなすと、今回の結果は耳性めまいに対する視覚の影響として理解できる。弱いめまいであれば静止外界の情報を視覚から得られるので、開眼で抑えることが可能である。しかし、強いめまいでは視覚から静止外界を知覚出来ないので、開眼はめまいの減弱につながらない。今回は報告しなかったが、起立台上に起立させ回転刺激を数十分与え、これを数日間反復すると、裸眼では高速回転でも揺らぎが著しく減少する。これより、日常的には高速移動で視覚が平衡に占める役割は小さいが、トレーニングにより視覚から外界を知覚出来る可能性は、極めて高いと言える。

#### [結 論]

健康被験者19名に起立姿勢で50-150°/sの回転刺激を与え、視覚がコリオリ刺激中の受動感覚、揺らぎに及ぼす影響を調べた。低速回転では遮眼と裸眼で感覚、姿勢に大きな違いが見られたが、高速回転で差が見られなかった。これより、高速移動においては外界知覚に占める視覚の役割が小さいことが裏付けられた。この結果はベクトル解析を用いて合理的に説明可能であった。

#### [参考文献]

- 1) 三浦正子：コリオリ刺激で誘発される眼球運動と動揺病症状の研究。Equilibrium Res 56 : 338-346, 1997.
- 2) Watanuki K, Takahashi M, Ikeda T: Perception of surrounding space controls posture, gaze, and sensation during Coriolis stimulation. Aviat Space Environ Med 71:381-387,2000.
- 3) Bles W: Coriolis effects and motion sickness modelling. Brain Res Bull 47:543-549,1998.

図1. 前屈位、直立位ともに維持できた例数をAとする起立成功率 =  $A / 19 \times 100(\%)$

起立成功率 (n=19)

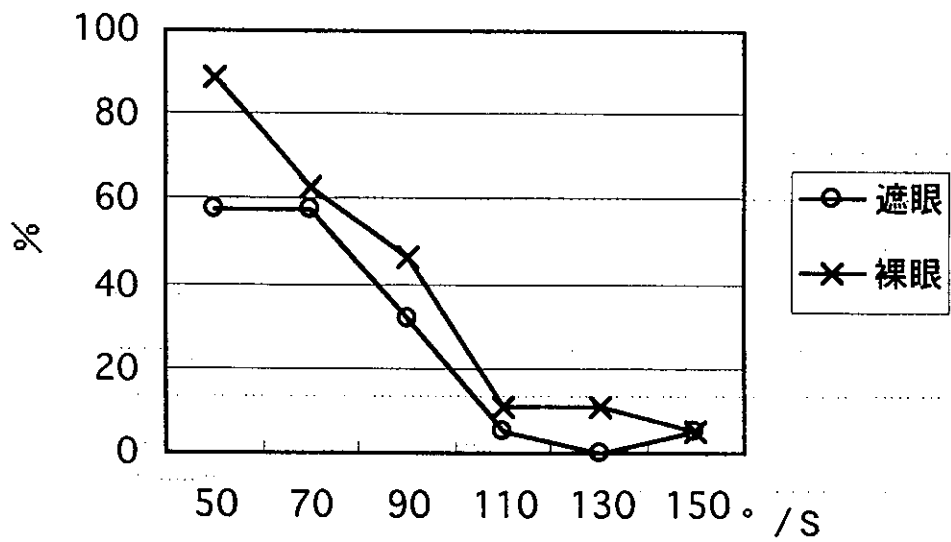
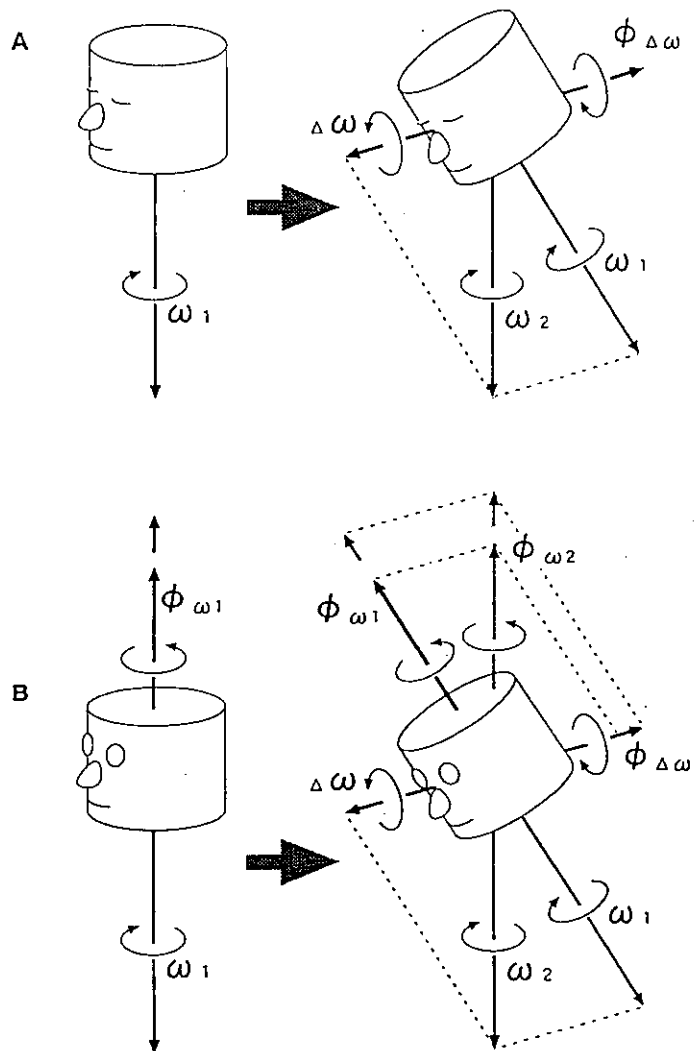


図2



## 12. 部分的末梢前庭障害動物モデルの前庭機能評価法

下郡博明、堀池 修、山下裕司 (山口大学医学部 耳鼻咽喉科)  
高橋正紘 (東海大学医学部 耳鼻咽喉科)

### [Abstract]

Evaluation of vestibular function in animal models with partial vestibular peripheral disorder.

Hiroaki Shimogori (1), Osamu Horiike (1), Hiroshi Yamashita (1), Masahiro Takahashi (2)

Yamaguchi University School of Medicine, Department of Otolaryngology (1),

Tokai University School of Medicine, Department of Otolaryngology (2)

[Purpose] The aim of this study was to establish the analysis system of vestibular function in animal models with vestibular disorder.

[Method] We used the trapezoid rotation test to evaluate vestibular function in normal guinea pigs or guinea pigs with peripheral vestibular disorder. Post-rotatory nystagmus (PRN) was recorded on videotape with an infrared charge-coupled device camera in the dark. The analysis was performed using the public domain NIH Image program, and the horizontal and vertical components were calculated automatically.

[Results] The mean value of maximum slow phase velocity (MSPV) in the normal guinea pigs and damaged guinea pigs was 37.288 degree/sec and 9.786 degree/sec respectively.

[Conclusion] This system makes it possible to evaluate vestibular function in animal models easily with low-cost.

### [はじめに]

種々の動物モデルに対して、聴覚系の評価法は確立されてるが、前庭機能に関しては、その評価法は遅れている。また、過去の報告は侵襲の大きなものが目立つ<sup>1)</sup>。我々はこれまでヒトに対して用いてきたシステムを用いて、非侵襲的にモルモットの眼球運動を解析する方法を開発した<sup>2),3)</sup>。本研究では、開発した方法を用いて、正常モルモット、一側末梢前庭障害を作製したモルモットに回転刺激を与え、出現した回転後眼振の最大緩徐相速度を測定することができたので報告した。

### [方 法]

台形方式回転検査を用いた。刺激条件は、角加速度は $10^{\circ}/\text{sec}^2$ 、定速 $180^{\circ}/\text{sec}$ になって60秒回転の後、角減速度 $75^{\circ}/\text{sec}^2$ で停止した。回転後眼振をビデオテープに録画した。得られたデータを、ヒト用の簡易眼球運動解析法を応用して解析した<sup>2)</sup>。モルモットの摘出眼球10個の眼球径と瞳孔径を測定して平均値を求め、フリーウェアの画像解析ソフトであるNIH Image を用いて、モルモット用の眼球運動解析プログラムを作成した。これにより、モルモットの瞳孔の中心座標から、水平方向と垂直方向の眼球運動を計算し、緩徐相速度を算出できるようにした。対象は、プライエル反射正常、両鼓膜正常のハートレイ系白色モルモットで、無処置14匹、右外側半規管切断後3日目の7匹である。

### [結 果]

無処置群では、時計方向回転、反時計方向回転をあわせた28データのうち、体動で解析困難の2例を除き、 $n=26$ として解析した。平均値は、 $37.288 \pm 9.423$  (M $\pm$ SD)であった。障害群では、障害側の前庭機能を主として反映する、反時計回転の後眼振のデータを用い、 $n=7$ として解析した。平均値は、 $9.786 \pm 2.758$  (M $\pm$ SD)であった。



#### [考案・結論]

本システムを用いて、モルモットの後眼振をENGと同様の波形データとしてとらえることが可能となった。その結果最大緩徐相速度の測定が可能となり、今後様々な動物モデルの前庭機能評価に応用できると考えた。

#### [参考文献]

- 1) Escudero M, de Waele C, Vibert N, Berthoz A, Vidal PP: Saccadic eye movements and the horizontal vestibulo-ocular and vestibulo-collic reflexes in the intact guinea-pig. *Exp Brain Res* 1993; 97: 254-262.
- 2) 池田卓生, 綿貫浩一, 菅原一真, 山下裕司: 赤外線CCDカメラとパソコンを用いた簡易的眼球運動画像解析法. *Equilibrium Res* 2000; 54: 298-305.
- 3) 下郡博明, 菅原一真, 池田卓生, 山下裕司: 浸透圧ポンプ留置モデルの前庭機能評価法. *Equilibrium Res* 2000; 54: 306-310.

### 13. DAF-2DAを用いた内耳でのNO産生部位の検討 (DAF-2DA histochemistry)

工田昌也、夜陣紘治 (広島大学医学部 耳鼻咽喉科)

ポパ ラウル、アンニコ マッティ (ウプサラ大学病院 耳鼻咽喉科頭頸部外科)

#### [Abstract]

Detection of nitric oxide in guinea pig inner ear (DAF-2DA histochemistry)

Masaya Takumida(1), Koji Yajin(1), Raul Popa(2), Matti Anniko(2)

Department of Otolaryngology, Hiroshima University, School of Medicine (1), Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Uppsala University Hospital (2)

[Purpose] Localization of nitric oxide (NO) production site in the inner ear of the guinea pig was investigated using the combination of glutaraldehyde fixative and a new fluorescence NO indicator, DAF-2DA. [Method] The cochlea and vestibular end organs were examined to locate NO production sites. The specimens were fixed by glutaraldehyde and embedded in water-soluble resin after reaction with DAF-2DA.

[Results] The fluorescence persisted after glutaraldehyde fixation and embedding with water-soluble resin. NO production in the cochlea was observed in the hair cells, nerve endings, nerve fibers and supporting cells of the organ of Corti, stria vascularis, spiral ligament, ganglion cells, etc. In the vestibular end organs, sensory cells, nerve fibers, blood vessels and dark cells displayed fluorescence. This localization was exactly identical to that of NOS.

[Conclusion] Detection of intracellular NO production by using a combination of glutaraldehyde fixation and DAF-2DA is useful for examining the function of NO in cells, both *in situ* and *in vivo*.

#### 【はじめに】

一酸化窒素(NO)は、L-アルギニンを基質とする酵素(NOS)から産生される脂溶性のラジカルであるが、近年、細胞間の情報を伝達する新しいオートコイドとして、循環のみならず、免疫および神経生理の分野で注目を集めている<sup>1)~3)</sup>。内耳では蝸牛、前庭器、神経節、内リンパ嚢などで構成型のNOS (cNOS; NOS I、III) が認められ、感覚細胞や神経節では神経情報伝達に関与し、水分移行上皮、内リンパ嚢では内リンパ、イオンの恒常性の維持に関与していると考えられている<sup>4)~6)</sup>。一方、各種病態下では内耳に誘導型のNOSIIが発現し、大量のNOが産生され内耳に障害性に働く<sup>6)~7)</sup>。これまで生理学的条件下でのNOの直接的検出の試みが内耳でもなされており、実際我々はDAF-2DAを用いて内耳でNOが産生されることを検出してきた<sup>8)</sup>。しかしながらNO産生とNOSとの関係についての詳細には今だ不明な点が多い。近年、DAF-2DAによる蛍光がアルデヒド固定後にも保存されることが報告され、固定試料での細胞内NO検出の可能性が示唆されるようになってきた<sup>9)</sup>。これをもとに今回我々は内耳でのNOの産生部位をより詳細に明らかにするためにDAF-2DAを用いた組織化学法の開発を行った。

#### 【対象と方法】

実験にはプライエル反射正常の成熟、有色モルモット (体重250-300g) を使用した。動物はネブタールによる深麻酔下に断頭、末梢前庭器を摘出した。摘出卵形嚢、半規管膨大部、蝸牛を用い、人工外リンパ液にてDAF-2DAのloadingを行い、L-アルギニンによる刺激を行った後、2.5%グルタルアルデヒドにて30分間固定、水溶性レジンにて脱水、包埋後、光顕用切片を作製し蛍光顕微鏡にて観察を行った<sup>8)</sup>。

## [結 果]

グルタルアルデヒド固定、水溶性レジンにて脱水、包埋後にもDAF-2DAによる蛍光はよく保存されていた。コントロールとしてL-NAMEによる処理をしたものでは蛍光は殆ど認められなかった。前庭器では蛍光はI型、II型感覚細胞、神経、血管壁、暗細胞に認められ、支持細胞、神経杯では陰性であった。蝸牛では蛍光は感覚細胞下部の神経終末に認められ、感覚細胞細胞質ではまばらな蛍光を認めた。コルチ器支持細胞（ヘンゼン細胞、柱細胞、ダイテルス細胞）や神経でも蛍光は認められ、蝸牛側壁では血管条、ラセン靭帯、さらにラセン神経節細胞でも蛍光が認められた（図）。これらの蛍光の存在部位は免疫学的なNOSの存在部位とよく一致していた。

## [考 察]

NOの産生部位の検討には大きくわけて2つの方法がある。1つは間接的方法で、NOの合成酵素であるNOSの存在部位を組織学的<sup>10)</sup>、免疫組織学的<sup>11)・5)</sup>に検討するもので、もう1つは細胞や組織でのNOの産生を直接的に検出する方法である。近年Kojimaら<sup>11)</sup>により平滑筋での細胞内NOをDAF-2DAを用いてリアルタイムに検出する方法が開発された。DAF-2DAは新しいNOの検出試薬でNOと反応して緑色の蛍光を発生し、特異性、検出感度ともに優れているとされている。われわれはすでにこの試薬を用いて*in vitro*で内耳で実際にNOが産生されることを証明した<sup>8)</sup>。しかしながら欠点として、NOの産生部位の詳細な検討が行いにくいことがあり、とくに隣接細胞でのNO産生の判別が困難であった。しかし、近年、DAF-2DAによる蛍光がアルデヒド固定後にも保存されることが報告され、固定試料での細胞内NO検出の可能性が示唆されるようになってきた<sup>9)</sup>。今回、我々は実際にグルタルアルデヒド固定の後、水溶性レジンにて包埋、光顕用切片を作製し蛍光顕微鏡で観察することに成功した。これにより内耳でのNO産生部位のより詳細な検討が可能となり、これまではっきりしなかった蝸牛有毛細胞と神経終末でのNO産生量の差や前庭暗細胞、血管条辺縁細胞での細胞内でのNOの分布などの詳細な観察が可能となった。この方法は内耳のみならず広く他の組織にも応用が可能でありNOの機能を解明する上で大きな手助けになるものと考えられた。

## [参考文献]

- 1) Förstermann U, Closs EI, Pollock JS, et al.: Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension* 1994;23:1121-1131.
- 2) Schmidt HHHW, Walter U: NO at work. *Cell* 1994;78:919-25.
- 3) Beckman JS, Koppenol WH: Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol* 1996;271:C1424-C1437.
- 4) Franz P, Hauser-Kronberger C, Böck P, et al.: Localization of nitric oxide synthase I and III in the cochlea. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996;116:726-731.
- 5) Takumida M, Anniko M: Localization of nitric oxide synthase isoforms (NOS I, II and III) in the vestibular end organs of the guinea pig. *ORL* 1998;60:67-72.
- 6) Takumida M, Popa R, Anniko M: Lipopolysaccharide-induced expression of reactive oxygen species and peroxynitrite in the guinea pig vestibular organ. *ORL* 1998; 60:254-62.
- 7) Takumida M, Popa R, Anniko M: Free radicals in the guinea pig inner ear following gentamicin exposure. *ORL* 1999;61: 63-70.
- 8) Takumida M, Anniko M: Direct evidence of nitric oxide production in the guinea pig vestibular sensory cells. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2000;120:34-38.
- 9) Sugimoto K, Fujii S, Takemasa T, Yamashita K: Detection of intracellular nitric oxide using a combination of aldehyde fixatives with 4,5-diaminofluorescein diacetate. *Histochem Cell Biol* 2000; 113:341-347.

- 10) Fessenden JD, Coling DE, Schacht J: Detection and characterization of nitric oxide synthase in the mammalian cochlea. *Brain Res* 1994;668:9-15.
- 11) Kojima H, Sakurai K, Kikuchi K, Kawahara S, Kirino Y, Nagoshi H, Hirata Y, Nagano T: Development of a fluorescent indicator for nitric oxide based on the fluorescein chromophore. *Chem Pharm Bull* 1998;46:373-5.

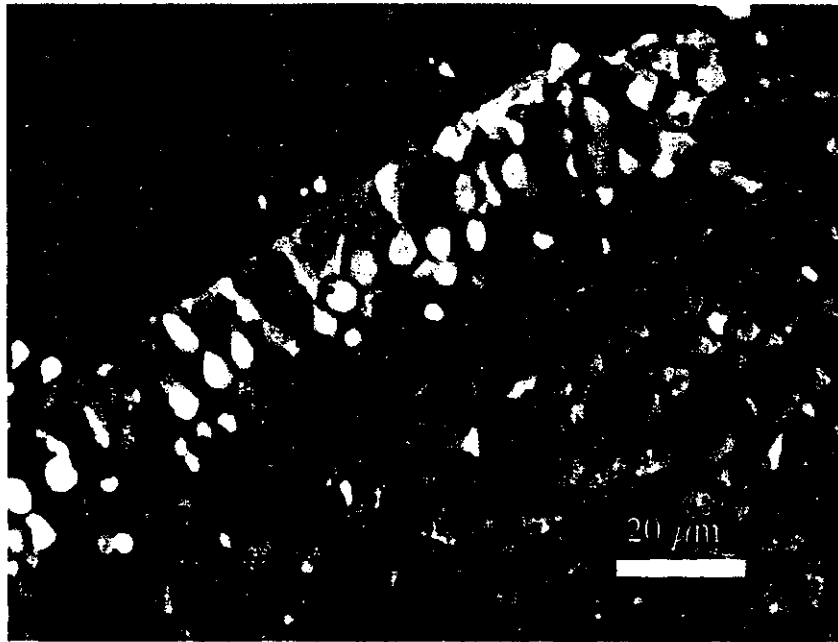


図 1. 卵形囊斑感覚上皮



図 2. コルチ器 → 神経終末