

20. グリセロール負荷前庭誘発筋電位検査の遅発性内リンパ水腫診断の有用性

渡辺行雄、將積日出夫、小林健二（富山医科薬科大学 耳鼻咽喉科）

[Abstract]

Clinical significance of Glycerol VEMP for diagnosing the patients with delayed endolymphatic hydrops

Yukio Watanabe, Hideo Shojaku, Kenji Kobayashi

Toyama Medical and Pharmaceutical University, Department of Otolaryngology,

[Purpose] Endolymphatic hydrops of the patients with delayed endolymphatic hydrops (DEH) were investigated by Glycerol VEMP.

[Method] VEMP were tested before and after intravenously administration of 10% Glycerol (500ml). When the p13-n23 amplitude was changed abnormally, the test was diagnosed as positive. Eleven patients with DEH. were tested.

[Result] Six out of 11 patients with DEH. were positive (67%) in the Glycerol VEMP.

[Conclusion] Glycerol VEMP is effective for diagnosing the endolymphatic hydrops with DEH.

[はじめに]

内リンパ水腫推定検査法として、蝸牛系ではグリセロール検査および蝸電図、前庭系ではフロセミド検査が報告されてきた。これまで私共は3種類の水腫推定検査法を組み合わせが水腫診断の陽性率を向上するため有用であることを報告してきた。

今回は、昨年度に引き続き、球形囊機能検査としてColebatch & Halmagyiにより報告された前庭誘発筋電位(VEMP)を用いて、グリセロール負荷VEMP検査(GVEMP)の内リンパ水腫推定検査法としての有用性を従来の検査法と比較検討した。

[対象と方法]

富山医科薬科大学神経耳科外来にて遅発性内リンパ水腫(DEH)として診断された11例を対象とした。

GVEMPでは、10%Glycerol 500ml点滴静注前、静注1時間後および静注2時間後にVEMPを施行した。

VEMPの音刺激には105dB nHLのclick音を用い、対側耳には-30dBのマスキングを負荷した。

探查電極、基準電極および接地電極は、それぞれ胸鎖乳突筋吻尾側2分の1、胸骨頭起始部および前額部に接着させた。

検査時には、頸部を刺激側とは反対方向に捻転させ、胸鎖乳突筋の筋緊張を維持させた。

正常被検者5名10耳においてGVEMPを行い求めた正常範囲を越えるものをGVEMP陽性と診断した。

グリセロール負荷VEMP検査結果と蝸電図、グリセロール検査、フロセミドVOR検査結果とを比較検討した。

[結 果]

DEH11例中患側で異常を示したのは6例(67%)であった。同側型DEHでは、GVEMPのみで患側の内リンパ水腫診断が可能であった。

一方、対側型DEHでは、メニエール病(メ病)と同様に他の内リンパ水腫推定検査との組み合わせにより水腫の診断率が向上した。

【考察・結論】

DEHは、陳旧性高度内耳性難聴の遅発性続発症として、膜迷路に2次的に進行性内リンパ水腫を生じメ病様症状を呈する疾患である。

内リンパ水腫の形成される部位にしたがい、同側型（高度難聴耳に形成）と対側型（高度難聴耳の対側に形成）に分けられている。

同側型では、すでに蝸牛系は高度に破壊されているため、蝸牛系の内リンパ水腫推定検査（蝸電図とグリセロール検査）が適用できないことが多い。

今回の研究でGVEMPのみが高度難聴耳での内リンパ水腫診断が可能であったことから、同側型DEHの診断にGVEMPの有用性が高いことが明らかとなった。

対側型DEHは、難聴耳と反対側に聴力変動がおこることを特徴とし、一般に蝸牛系の機能検査が有効である。

今回の研究でも、メ病と同様に従来の内リンパ水腫推定検査との組み合わせにより水腫摘出率が向上することが明らかとなった。

GVEMPは新しい前庭系内リンパ水腫推定検査であり、今後の臨床応用が期待される。

【結 語】

GVEMP検査は、DEHの内リンパ水腫推定検査法として有用であると考えられた。

21. 症状と内リンパ水腫推定検査からみたメニエール病診断基準についての考察

渡辺行雄、麻生 伸、木村 寛、將積日出夫（富山医科薬科大学 耳鼻咽喉科）

[Abstract]

Some views on the diagnosis of Meniere's disease.

Yukio Watanabe, Shin Aso, Hiroshi Kimura, Hideo Shojaku

Department of Otolaryngology, Toyama Medical and Pharmaceutical University,

[Purpose] In order to re-evaluate the criteria for the diagnosis of Meniere's disease proposed at 1974 in Japan, patients with definite and suspicious Meniere's disease were analyzed retrospectively.

[Method] The results of glycerol test, electrocochleography and furosemide test were reviewed. Especially, we investigated on patients who had shifted from suspicious Meniere's disease to the definite one during the clinical follow-up.

[Result] Fifty-one of 319 patients with suspicious Meniere's disease shifted to definite Meniere's disease. Ninety four percent of the 51 patients showed positive results in at least one of the three tests.

[Conclusion] Suspicious Meniere's disease may contain various pathological entities. Our results suggests that the diagnostic criteria on suspicious Meniere's disease should be much clearer than that issued in 1974.

[はじめに]

1974年に公表された厚生省研究班のメニエール病診断の手引きは今日に至るまで広く使用されている。種々の診療状況を考慮に入れると、診断基準は症候学的に行われた方が良いが、その精度と誤差を見直す機会も必要と考えた。今回は当科を受診したメニエール病患者を対象に、検査成績などを再検討したので報告する。

[対象と方法]

1974年の基準に基づいて診断されたメニエール病確実例352例、疑い例268例を対象とした。比較の目的で、内耳梅毒、対側型遅発性内リンパ水腫、急性低音障害型感音難聴(ALHL)、突発性難聴、その他の内耳性めまいの患者データも使用した。これらの症例におけるグリセロール試験、蝸電図、フロセミド試験の成績を再調査した。さらに経過観察中にメニエール病疑い例から確実例に移行した症例についてもその成績を分析した。

[成績]

1. メニエール病確実例の検査成績：確実例352例における3検査の陽性率は、グリセロール試験260耳中55%、蝸電図326耳中72%、フロセミド試験132耳中57%であり、3検査のいずれかで陽性を示した症例は93%であった。突発性難聴、他の内耳性めまい患者などではいずれの検査も陽性率は30%以下であり、このことから、1974年の確実例の診断基準は正確に病態をとらえていると考えられた。

2. メニエール病疑い例について

1) 診断基準：疑い例を細分化すると、以下の5つのカテゴリーになる。すなわち、A.めまい発作が反復し、変動しない固定性難聴がある、B.めまい発作を反復し、難聴がない、C.聴力が変動し、1回のみめまい

発作がある、D.聴力が変動し、非発作性のめまい感のみある、E.聴力が変動し、めまいが全くない、の5群である。前2群は基準の1と3を満たすいわゆる前庭型メニエール病であり、後3群は2と3を満たす蝸牛型メニエール病と言われてきたものである。これらの群の取り扱いが統一されておらず、厳密にBとEのみを疑い例とすべきか、他のA、C、Dも疑い例に含めるのかは、報告者によっても意見が分かれている。

2) 検査成績：上記の5群の検査成績を調査すると、前庭型の2群はフロセミド試験で、蝸牛型の3群はグリセロール試験、蝸電図で陽性率が高い傾向にあった。

3. 疑い例から確実例に移行した症例について

1) 移行した頻度：現在は確実例に含まれているが過去に疑い例として観察していた症例を含めると、上記の5群に該当する例は319名あった。この中から、経過観察中に確実例に移行したのは51例16%であった。この中で最も移行する率が高かったのは上記のA群で19%、低かったのはE群で10%であった。ALHLから移行した例は13%と有意差がなかったが、突発性難聴から移行した例は3%と有意に低い結果であった。移行しなかった80%以上の疑い例の中には内リンパ水腫以外の病態も多く含まれる可能性もある。

2) 移行した症例の検査成績：確実例に移行した症例51人中48人が初診時に3検査のいずれかで陽性を示していた。また突発性難聴から移行した症例は8例中6例がいずれかの検査で陽性を示し、ALHLから移行した症例では全員が陽性を示した。このことから初診時に行った各検査の精度は高いことが分かった。

[考 察]

メニエール病の診断基準は症候学的に行われ、国際的にみても検査成績としては純音および語音聴力検査の成績を参考にする程度である。これは、個人医院などで詳細な検査の実施が困難であることなどが理由としてあげられる。症候学的に診断した場合に、メニエール病をもらさず取り込み、かつメニエール病以外の病態を多く取りこまないという目標に近づける必要があるが、この二つは必ずしも共存しない。今回は1974年の基準に基づいて診断した症例について、病態を把握するために内リンパ水腫推定検査の成績を調査した。確実例と診断された患者は90%以上が3検査のいずれかで陽性所見を示し、この基準の精度が高いことが分かった。一方、疑い例全体では3検査の陽性率が確実例と有意差なく高いのはフロセミド試験の49%のみであり、他の2検査は約30%と低かった。疑い例はまだ内リンパ水腫が完成していないか、その前段階にあるという考えであれば、陽性率が低くとも問題はないが、最大20年近い経過観察例も含めて、確実例に移行したのはわずか16%であった。国内の研究者の中でも、疑い例をどのように診断するかの見解には相違がある。従って米国のAAO-HNSの基準(1995)のように疑い例を細分化するなど、ある程度明確な基準を設けることも視野にいれる必要性があると考察した。

[参考文献]

- 1) 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班：メニエール病の診断・検査・治療に関する資料. *Equilibrium Res*(Suppl 11) 47:69-71, 1995.
- 2) 厚生省特定疾患メニエール病調査研究班：メニエール病の疫学・病因・臨床に関する研究. 昭和49 年度報告書. 10頁, 1974.
- 3) 1987年めまいの診断基準化委員会答申書：めまいの診断基準化のための資料. *Equilibrium Res*(Suppl 11) 47:29-57, 1995.
- 4) 近藤由香、伊藤八次、水田啓介、加藤雅也、海田健宏、他：前庭型メニエール病の検討.*Equilibrium Res* 530-541, 1997.
- 5) 武田憲昭、芦田健太郎、田矢直三、肥塚泉、阪上雅史、他：前庭型メニエール病と内リンパ水腫. *Equilibrium Res* 52:332-338, 1993.
- 6) 山嵜達也、管沢正、八木昌人、原田勇彦、二木隆：蝸牛水腫の示唆される急性低音障害型感音難聴の臨床的観察. *日耳鼻* 93:219-228, 1990.

- 7) Aso S, Watanabe Y, Mizukoshi K: A clinical study of electrocochleography in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol(Stoch)* 111:44-52,1991.
- 8) Aso S, Kimura H, Takeda S, Mizukoshi K, Watanabe Y: The intravenously administered glycerol test. *Acta Otolaryngol(Stoch) Suppl* 504:51-54,1993.
- 9) Ito M, Watanabe Y, Shojaku H, Kobayashi H, Aso S: Furosemide VOR test for the detection of endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol(Stoch) Suppl* 504:55-57,1993.
- 10) Moffat DA, Ballagh RH: Meniere's disease. *Scott-Brown's Otolaryngology Otology*, ed. by Booth JB. Butterworth-Heinemann.3/19/1-3/19/50, 1997.

22. 中耳圧刺激装置（メニエット）による重症メニエール病の治療経験

渡辺行雄、將積日出夫、丸山元祥（富山医科薬科大学 耳鼻咽喉科）

[Abstract]

Effects of middle ear overpressure changes on clinical symptoms in the severe cases with Meniere's disease (Preliminary report).

Yukio Watanabe, Hideo Shojaku, Motohoshi Maruyama

Toyama Medical and Pharmaceutical University, Department of Otolaryngology, [Purpose] In order to evaluate the effects of middle ear overpressure treatment, low pressure pulse device, Meniett, was utilized to the severe cases with Meniere's disease.

[Method] After a ventilation tube was inserted, pressure equivalent to 12 cm of water was applied to external canal of two severe cases with Meniere's disease using by Meniett 20 (three times a day for three months).

[Result] In one case, both frequency and severity of the vertiginous attacks were reduced.

[Conclusion] Long term and Placebo-controlled study will be needed to clarify the usefulness of overpressure treatment at the present time.

[はじめに]

Meniettは、スウェーデン製のメニエール病（メ病）の治療器具であり、鼓膜に挿入した換気チューブを介して（陽）圧波が内耳に作用するため、メ病のめまい頻度の減少、めまい重症度の軽減、耳閉感の軽快の1つまたは複数が治療効果であるといわれている。

1999年には、アメリカ合衆国の食品薬品管理局(FDA)の認可を受け、現在、欧州を中心に臨床研究が広く行われているが、これまで本邦での検討は全く行われていなかった。

本研究では、本邦で初めてメ病治療にMeniettを用い、その治療経験を報告する。

[対象と方法]

6ヶ月以上の薬物治療にて改善せず、入退院を繰り返していた重症メ病患者2症例（症例1：72歳女性左メ病と症例2：65歳女性両メ病）を対象とした。

2症例とも高齢で中枢性代償がおこりにくい可能性が高く、内耳破壊術は適応外であること、入院中にもめまい発作を繰り返すことからMeniettの使用を考慮した。使用に先立って説明を行い、いずれの症例でも患者及び家族の同意が得られた。

鼓膜換気チューブの挿入後、Meniettにより1回5分、1日3回、3ヶ月間加圧負荷療法を行った。

Meniettの圧力パルスは、最大12cm H₂Oであり、6 Hzの頻度で外耳道内に負荷された。

[結果]

2例とも使用後は退院し、外来経過観察可能となった。

2例中1例（症例1）では、Meniett使用直後からめまい発作が主に非回転性めまい発作に変化し、回転性めまい発作の間隔も延長した。

さらに、聴力はMeniett使用開始前に比べ治療3ヶ月後に聴力改善（250Hzから4kHzまでの5周波数の平均値が11dB改善）が認められた。

一方、症例2では、Meniett使用1ヶ月後までめまい発作頻度は変化がなかったが、その後は発作間隔がやや延長した。

聴力は使用前後で殆ど変化がなかった。

2症例とも明らかな副作用はみられなかった。

[考察・結論]

薬物療法に抵抗する難治性のメ病（重症メ病）に対して、これまで内リンパ嚢開放術、前庭神経切断術などの外科的治療およびアミノ配糖体抗生剤の鼓室内投与による内耳破壊療法のいずれかが選択されてきた。特に、近年では手技の簡便さと高い有効率から硫酸ストレプトマイシンやゲンタマイシンの鼓室内注入療法による内耳破壊術が広く行われる傾向にある。

但し、高齢者では治療後のめまい平衡障害の克服に不可欠な中枢性代償がおこりにくいために内耳破壊術の適応外と考えられており、高齢重症メ病患者に対して簡便な治療を行なうことが出来なかった。

今回使用したMeniettは、換気チューブを局麻下に鼓膜に挿入する操作だけで簡単に治療を開始することが可能であり、副作用もなく、安全性が高いことが明らかとなった。

3ヶ月間のめまいに対する治療効果は、2例中1例でめまい頻度減少、めまい重症度軽減および聴力改善を認めた。

私共は、現時点でMeniettはメ病の治療の第一選択にはならないが、今回の症例のような高齢重症メ病患者に対しては、治療方法の1つの選択枝となる可能性があるという印象を持っている。

但し、今回のめまいに対する治療効果の原因として、Meniett自体の治療効果の他に、メ病の自然経過、Placebo効果、換気チューブ挿入の影響の1つまたは複数のいずれもが関与している可能性が否定できない。

この問題点を解決するためには、長期治療経過観察や2重盲検法による検討が不可欠と思われる。

[結語]

現時点で、Meniettは高齢重症メ病患者に対する治療法の1つの選択枝となる可能性があるが、その治療効果判定のためには、2重盲検法を含めた今後の研究が不可欠である。

23. 一側前庭機能異常患者の足踏み動作三次元解析について

渡辺行雄、浅井正嗣、小林健二（富山医科薬科大学 耳鼻咽喉科）

[Abstract]

Analyses of stepping motion in patients with unilateral vestibular disorders by 3-dimension motion capture

Yukio Watanabe, Masatsugu Asai, Kenji Kobayashi

Department of Otolaryngology, Toyama Medical and Pharmaceutical University

[Purpose] It is difficult to detect the disability in activities of daily living (ADL) in patients with unilateral vestibular disorders using the current methods. The purpose of this paper was to evaluate the usefulness of 3-dimension motion capture as a method for detecting patient's disabilities in ADL. In this research, we focused on the stepping motion.

[Method] Five healthy subjects and 4 patients with unilateral vestibular disorders took part in this study. Small reflective markers were attached on the right and left sides of their head and shoulders and the stepping action was performed for 30 seconds. Only healthy subjects repeated the performance before and after rotating stimulation, which stimulation was given for 4 seconds with the subject sitting on the chair. The motions were recorded with two CCD cameras. The position of the markers was detected by the software of Frame-DIAS (DKH). We measured the rotation angle of the head and shoulders around the vertical axis of the body.

[Results] The coefficient of correlation between head rotation angle and shoulder rotation angle were calculated. The results in healthy subjects before rotation and after rotation (in parenthesis) were 0.90 (0.99), 0.80 (0.99), 0.95 (0.98), 0.77 (0.97) and 0.97 (0.98). The results in patients were 0.99, 0.94, 0.98 and 0.98.

[Conclusion] The rotation angle of the healthy subject's head and shoulders showed a high coefficient of correlation. However, this correlation became higher if vestibular asymmetry was induced by the chair rotation. The coefficient of correlation in patients was similar to that in healthy subjects after rotation. We suggest that the movement of the head and body needs to be synchronized to avoid vertiginous sensation in the condition of vestibular disorder. In this study, 3-D motion capture was useful for detecting abnormalities in the stepping motion.

[はじめに]

我々は、前庭障害患者の日常生活動作における支障と、それを正確に把握する方法について研究してきた^{1) - 3)}。これは、治療やリハビリテーションの効果を評価するために重要である。しかし従来行われてきた平衡機能検査は、被検者の動きを拘束することが多く、生活動作の評価には不向きと思われる。我々は、この問題を解決するために、ビデオ画像を用いた動作解析法が利用できるのではないかと考えた。この方法は、スポーツ技術の研究やリハビリテーション医学などの分野で発展してきたものである。本研究では、一側前庭障害患者の足踏み動作に出現する平衡異常を、3次元ビデオ画像解析法で検出できるか否かを検討することを目的とした。

[対象と方法]

対象は、めまい既往のない健康成人5名（平均23歳）、一側前庭障害患者4名とした。患者の内訳は、症例1（52才女性）：左同側型遅発性内リンパ水腫に対して左内耳破壊術施行後（CP%=100%）、症例2（33才男性）：右同側型遅発性内リンパ水腫に対して右鼓室内ストレプトマイシン注入後（CP%=100%

%)、症例3(52歳男性):左メニエール病(CPなし)、症例4(33才男性):右メニエール病(CP%=23%)、である。被検者は、両側頭部、両肩、両大転子に、直径2cm程度の反射マーカ―を張り付けて、約30秒間の足踏み動作を、腰に手を置いた状態で行わせた。健康人では足踏み動作を1回行った後に、前庭不均衡の状態を作り出すために、椅子に座らせて右向きに開眼下で4秒間に2回転の回転刺激を加えた。その後、再度足踏み動作を行った。患者では、1回の足踏み動作のみとした。

画像解析には、Frame-DIAS(DKH)を用いた。足踏み動作を行う実空間上に三次元座標系を設定する必要があるため、以下のキャリブレーション作業を行った。床に縦1.55m×横3.2mの動作を行う範囲を定め、この範囲内に均等に9点を設定した。また2m程度のワイアーを金属棒に吊して、床面から17cm、60cm、120cm、180cmの4カ所に直径2cmの反射マーカ―を固定した指標を作成した。この指標を、上記の9点に端から順に立てていき、左右斜め前方に置いたカメラ2台で撮影した。以上から、1.55m×3.2m×1.8mの空間内に、27点の座標決定のための基準点が撮影されたことになる。以上のキャリブレーション作業の後、被検者に足踏み動作を行わせた。動作撮影後、ビデオ画像を再生してコンピュータのメモリに取り込み、33.3ミリ秒間隔の画像データ867枚を得た。1枚毎の画像に写ったマーカ―のコンピュータディスプレイ上の位置を解析装置で読みとった。カメラ2台分のマーカ―位置データとキャリブレーション値を元に、DLT法⁴⁾により、実空間における3次元座標を計算した。

本実験では、動作評価のパラメータとして頭部回転角度、肩回転角度を用いた。頭部回転角度は、両側頭部の反射マーカ―を結んだ直線が、身体長軸周りに回転した角度を示す。肩回転角度は、両肩の反射マーカ―を結んだ直線が、身体長軸周りに回転した角度を示す。何れも、時計回りを正とした。

[結果]

各被検者において、頭部回転角度と肩回転角度はほぼ同様の波形となった。この両波形の一致の程度をみるために、相関係数を算出した。健康人5名の回転刺激前と回転刺激後(括弧内)の値を示すと、0.90(0.99)、0.80(0.99)、0.95(0.98)、0.77(0.97)、0.97(0.98)であった。5名全員で、回転刺激後の方が回転刺激前よりも、両波形の相関性が高く、1に近い状態となった。一側前庭障害患者では、0.99、0.94、0.98、0.98で、健康人被検者の回転刺激後に相当する値であった。

[考案・結論]

今回の結果を、以下のように解釈した。健康被検者では、足踏み動作を行う際の身体長軸周りの頭部左右回転は、肩で代表される体幹上部の左右回転角度とかなり一致する。これは脊椎や種々の頸筋を介して、頭部と肩が固定しているため当然である。しかし相関係数で見ると、両波形に若干の違いがある。このわずかな差異は、頭部回転運動に上記の物理的要因以外の、自律性要素が現れていることを示すものと思われる。健康人に回転刺激を与えて前庭不均衡状態を誘発した後や、一側前庭障害患者では、この相関係数が著しく高くなった。この事実から推察すると、上記の自律性要素は、前庭脊髄反射がしており、前庭系不均衡により消失あるいは抑制されたと考えられる。我々は、以前、前後方向の水平移動刺激を健康被検者に与えた際の、頭部、腰、下肢などの動きを計測した⁵⁾。この実験でも、一側耳に温度刺激を加えると、頭部の動きが著明に減少した。これも本実験と同様の意義を有すると思われる。今回の研究から得た結果が、加齢や疾患の時期、前庭障害の程度など様々な要因でどのように修飾されるのかについて、今後検討していく必要があると思われる。

[参考文献]

- 1) 渡辺行雄、浅井正嗣、清水勝利:体平衡検査からみた前庭障害患者のdisability評価。厚生省特定疾患聴覚・平衡機能系疾患調査研究班前庭機能異常 平成8年度研究報告書:53-55,1997.
- 2) 渡辺行雄、浅井正嗣、清水勝利:体平衡検査からみた前庭障害患者のdisability評価-第2報-。厚生省特定疾患 聴覚・平衡機能系疾患調査研究班前庭機能異常 平成9年度研究報告書:91-94,1998.

- 3) 渡辺行雄、浅井正嗣、清水勝利：体平衡検査からみた前庭障害患者のdisability評価－第3報－. 厚生省
特定疾患 聴覚・平衡機能系疾患調査研究班前庭機能異常 平成10年度研究報告書：60-63,1999.
- 4) 池上康男、桜井伸二、矢部京之助：D L T法. Jpn. J. Sports Sci. 10(3): 191-195,1991.
- 5) 浅井正嗣、渡辺行雄、清水勝利：水平移動刺激時の反応パターンの検討. Equilibrium Res Vol 57 :
185, 1998.

24. 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局所投与による治療

北原 紘 (大阪労災病院 耳鼻咽喉科)
久保 武、福嶋宗久 (大阪大学大学院 耳鼻咽喉科)
武田憲昭 (徳島大学医学部 耳鼻咽喉科)

[Abstract]

Effects of exposing the opened endolymphatic sac to large doses of steroids to intractable Meniere's disease

Tadashi KITAHARA (1), Takeshi KUBO (2), Munehisa FUKUSHIMA (2), Noriaki TAKEDA (3)
Osaka Rosai Hospital, Department of Otolaryngology (1), Osaka University Medical School, Department of Otolaryngology (2), Tokushima University Medical School, Department of Otolaryngology (3)

[Purpose] In order to enhance the efficacy in treating the above symptoms of Meniere's disease, new techniques - endolymphatic sac drainage and steroid-instillation surgery (EDSS) - were designed. These techniques are designed with the hope of exposure of the diseased inner ear to large doses of steroids via the opened endolymphatic sac. In the present study, we show the techniques of EDSS and their own treatment effects for intractable Meniere's disease.

[Methods] This techniques - endolymphatic sac drainage and steroid-instillation surgery (EDSS) - involves the application of a mass of prednisolone followed by absorbable gelatin sponges soaked in a high concentration of dexamethasone into the sac lumen opened and expanded with a bundle of absorbable gelatin films. These sponges are also placed around the sac and coated with biochemical adhesive so that the medicine is slowly delivered into the sac over a prolonged period of time as a natural sustained-release vehicle.

[Results] The long-term results (17-32 months) in 20 patients with Meniere's disease including those in stage IV treated by the above techniques showed that definitive spells were completely controlled in 75% out of 20 cases. Hearing was improved and annoyance due to tinnitus was decreased in 60% and 75% out of 20 cases, respectively.

[Conclusion] Mechanisms of EDSS-effects on the labyrinthine functions are thought to be multiple steroid effects. Steroids directly instilled into the endolymphatic cavity may be more effective on the diseased inner ear organs than those applied via any other route. It is not too much to say that drainage of endolymphatic fluid into the mastoid cavity at the sac could have also contributed to the satisfactory results of EDSS.

[[はじめに]

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¹⁾、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^{2),3),4)}。

[対象と方法]

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。

[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。

[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。

[参考文献]

- 1) Lee KS and Kimura RS: Effects of ototoxic drug administration to the endolymphatic sac.
Ann Otol Rhinol Laryngol 100: 355-360, 1991.
- 2) 北原紘、武田憲昭、三代康雄、村田潤子、小島秀浩、近藤千雅、奥村新一
内リンパ嚢開放高濃度ステロイド挿入術—メニエール病に対する新しい治療の試み—
耳鼻臨床 92: 607-611, 1999
- 3) 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
- 4) T.Kitahara, N.Takeda, Y.Mishiro, T.Saika, M.Fukushima, S.Okumura and T.Kubo
Effects of exposing the opened endolymphatic sac to large doses of steroids to treat intractable
Meniere's disease
Ann Otol Rhinol Laryngol. In press, 2001

25. デキサメタゾン投与によるラット内耳水チャンネルの発現変化

北原 紘 (大阪労災病院 耳鼻咽喉科)

福嶋宗久、久保 武、土井勝美、宇野吉裕、布施愉香 (大阪大学大学院 耳鼻咽喉科)

[Abstract]

Effects of steroids on changes in expression of the rat inner ear aquaporins

Tadashi KITAHARA (1), Munehisa FUKUSHIMA (2), Takeshi KUBO (2), Katsumi DOI (2), Yoshihiro UNO (2), Yuka FUSE (2)

Osaka Rosai Hospital, Department of Otolaryngology (1), Osaka University Medical School, Department of Otolaryngology (2)

[Purpose] It is well known that aquaporins(AQPs) play important roles in various organs,especially in the kidney.Recently,it is suggested that AQPs play possible roles in the inner ear to regulate water and ionic balance. And we often use steroids,as therapeutic agents,to expect improvement of inner ear disorders.So,it is important to know the effect of dexamethasone dosings on AQPs.

[Methods] We investigated the expression patterns of aquaporins in two areas of the rat inner ear by RT-PCR,the changes in mRNA expression of AQPs by real-time quantitative PCR method when dexamethasone is loaded by intraperitoneal,intratympanic,and intraendolymphatic,and the function and morphology of the rat inner ear by auditory brainstem response (ABR) and light microscopy.

[Results] AQP1,3,4,5,6 were expressed in the rat cochlea,and AQP1,2,3,4,5,6 in the rat endolymphatic sac (ES). AQP3 mRNA expression was about 3 times stronger than saline-loading rat(control) in the ES by intraperitoneal dosing ($p<0.01$). AQP1 mRNA expression was about 4 times stronger in the cochlea by intratympanic dosing ($p<0.01$). AQP1 mRNA expression was stronger in the cochlea by intraendolymphatic(not significant). The mean ABR threshold of dexamethasone-loading rat was as about the same as that of the control(not significant).In light microscopy,the expected damage (ex. endolymphatic hydrops and hair cell loss)was not observed in the dexamethasone-loading rat and control.These electrophysiological and morphological findings suggest that the dexamethasone-loadings give little damage to rats.

[Conclusion] All these findings support the assumption that dexamethasone effects water homeostasis in the rat inner ear through AQPs.

【はじめに】

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すかを、様々な投与方法を用いて明らかにすることは薬物治療や手術療法を行う上で非常に重要である。

【対象と方法】

Wistar系ラットに各種薬物投与方法（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、一本鎖DNA化した後にreal time PCR法を用いて、AQPmRNA発現量の差をそれぞれ検出した。

【結果・考察】

局在に関して、蝸牛にはAQP1,2,3,4,5,6が、内リンパ嚢にはAQP1,3,4,5,6が、それぞれ発現していることを確認した。また、腹腔内へ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。さらに中耳腔へ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。また内リンパ嚢へ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。以上より、ステロイドはAQPを介して内耳の物質代謝に影響を与える可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) Eric B,Hidetaka K,Peter KD,J Peter R,Joachim ES:Expression pattern of aquaporin water channels in the inner ear of the rat.HEARING Research 132(1999)76-84
- 2) Lorne SP,Ai-Hua S,David JF:Corticosteroid Pharmacokinetics in the Inner ear Fluids. The Laryngoscope 109(1999)1-17

26. 内耳における水チャネル（アクアポリン）の発現 —第二報—

澤田正一、竹田泰三、柿木章伸（高知医科大学 耳鼻咽喉科）

[Abstract]

Expression of Aquaporin 2 (AQP2) in the rat inner ear

Shoichi Sawada, Taizo Takeda, Akinobu Kakigi

Kochi Medical School, Department of Otolaryngology

[Purpose] The aim of this study was to investigate expression pattern of water channel (aquaporin 2, AQP2) in the rat inner ear. In the kidney collecting duct, vasopressin regulates AQP2 for the reabsorption of water. In the inner ear, the water regulation is important for fluid homeostasis and inner ear functions.

[Method] The rat cochlea and endolymphatic sac were used. RT-PCR was done by specific primers for V2 receptor and AQP2. PCR products were electrophorased by agarose gel and sequenced.

[Results] AQP2 and V2 receptor were both expressed in the rat cochlea and endolymphatic sac.

[Conclusion] These results indicate that vasopressin has important role for water regulation in the inner ear.

【はじめに】

我々はこれまで内耳の液性制御を明らかにする目的で、内耳における水チャネル（アクアポリン）の発現と局在について報告してきた。過去の報告では蝸牛にはバゾプレッシン作動性のアクアポリン2（AQP2）のmRNA及び蛋白は確認されていない。今回我々は、RT-PCR法を用いて、蝸牛及び内リンパ囊におけるV2 receptor、AQP2のmRNAの発現について検討した。

【対象と方法】

実験動物にはWister系ラットを用いた。ネブタールによる深麻酔下に、PBS灌流を行い、内耳及び内リンパ囊を採取した。採取したものはすぐにmRNAを抽出し、逆転写酵素によってcDNAを作成した。AQP2に特異的な primer¹⁾とV2 receptorに特異的な primer²⁾のそれぞれでPCRを施行し、アガロースゲルにて電気泳動を行いエチジウムブロマイドによるバンドの確認と、ABI PRISM 310を用いてシーケンスを行った。

【結 果】

内耳及び内リンパ囊の両者でAQP2のmRNAの発現が確認された。またV2 receptorのmRNAも同様に両組織で発現していることが明らかとなった。

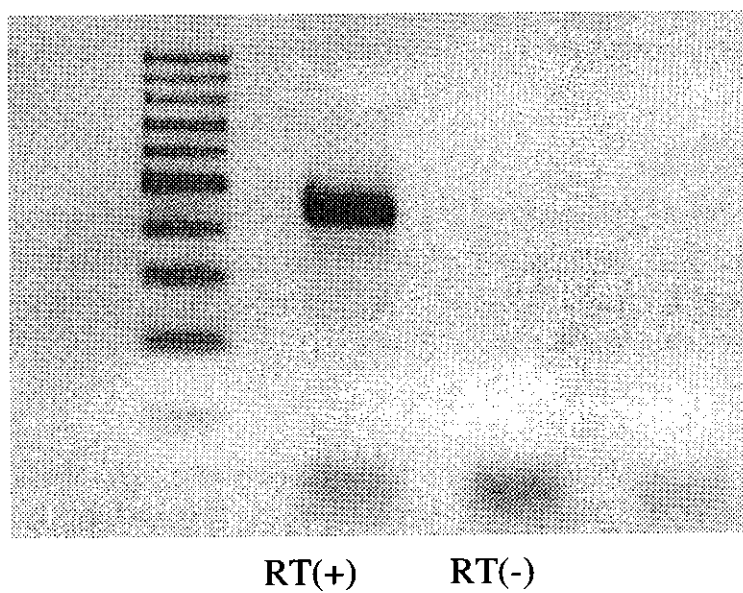
【考案・結論】

腎の集合管においてはAQP2は抗利尿ホルモンであるバゾプレッシンの制御を受けており、水の再吸収に深く関与している。他の臓器ではAQP2が存在する報告はまだ無く、他のアクアポリンファミリーは様々な臓器での発現が確認されている。今回の我々の検討では蝸牛、内リンパ囊ともにAQP2及びV2 receptorの発現が見られており、腎臓と同様に内耳での水代謝に深く関与している可能性が示唆された。既に我々は内リンパ水腫関連疾患の患者で血漿バゾプレッシン値が有意に上昇していることを報告している³⁾。そして今回、バゾプレッシンの水代謝に関与するV2 receptor、そしてV2 receptorに制御されるAQP2の発現が確認されたことにより、内リンパ水腫関連疾患でのバゾプレッシンの役割の重要性が再認識された。その病因解明にはさらなる検討が必要と思われる。

[参考文献]

- 1) Beitz E. Kumagami H. Krippeit-Drews P. et al. : Expression pattern of aquaporin water channels in the inner ear of the rat. The molecular basis for a water regulation system in the endolymphatic sac. *Hear Res* 1999;132:76-84.
- 2) Kitano H. Suzuki M. Kitanishi T, et al. : Regulation of inner ear fluid in the rat by vasopressin. *Neuroreport* 1999; 10:1205-7.
- 3) Takeda T. Kakigi A. Saito H: Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol (Suppl)* 1995; 519: 219-22.

図 蝸牛でのAQP2の発現



27. 遅発性内リンパ水腫の診断基準の検討

竹田泰三（高知医科大学 耳鼻咽喉科）

高橋正紘（東海大学医学部 耳鼻咽喉科）

鈴木 衛（東京医科大学耳鼻咽喉科）

[Abstract]

A proposal of a criterion for diagnosing delayed endolymphatic hydrops

Objective : To establish a new criterion for delayed endolymphatic hydrops (DEH), we noted problems of the criterion of DEH proposed by the committee of Equilibrium Research (1987).

Background : The current criteria have the following problems; 1) It is unsuitable with the recent concept of DEH that clinical symptom of DEH is limited to Mneiere's disease-like episode of vertigo in the current criterion. 2) Bilateral involvement of DEH is not definitely decided.

Conclusions : The following new criteria is proposed: 1) Advanced or total deafness, not derived from endolymphatic hydrops, is acquired as early history. 2 Vestibular and/or cochlear symptoms, similar to those in Meniere's disease secondary develop as late history.

Key Words : delayed endolymphatic hydrops, criterion,

[はじめに]

遅発性内リンパ水腫（以下DEH）は、若年性片側聾例でメニエール病に類似しためまい発作が遅発性に発症する疾患として規定された。しかし、このような症状は若年性片側聾に限らず、側頭骨骨折や、突発性難聴などの高度感音性難聴に共通したものであること、また、めまい発作だけでなく聴力変動を伴う例があることも分かってきた。このような背景をもとに、日本平衡神経科学会めまいの診断基準化委員会の1987年答申¹⁾によって、DEHの診断が基準化された。しかし、DEHの疾患概念は症例がさらに集積されるに連れて拡大し、当時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々出てきた。DEHの診断基準は6項目から構成されているが、この報告では、特に、診断基準に関係深い3項目、1. 疾患概念、2. 病歴からの診断、6. 疾患についての説明、について問題点を検討したい。

[疾患概念]

「めまいの診断基準化のための資料」によるDEHの疾患概念は「陳旧性高度内耳性難聴の遅発性続発症として、膜迷路に次第に進行性内リンパ水腫が生じ、その結果メニエール病様の前庭症状が発現する疾患である」と規定している。この規定に従えば、メニエール病様の蝸牛症状は包含しないことになるが、実際は、良聴耳（聴力正常耳）を患側に、やがて、メニエール病様症状や変動性聴力障害が出現する場合を対側型DEHとして規定している。従って、DEHの疾患概念は自己矛盾があることになる。

[病歴からの診断]

病歴からの診断は3項目より構成されている。まず、第1項目では「1耳または両耳が高度難聴、ないし全聾」とある。まず、この定義から分かるように、DEHのearly historyは両耳の高度難聴を含む場合があることを規定している。両耳がDEHの原因耳である場合は、よく、論文で議論される同側型、対側型の分類は全く意味をなさないことになる。また、漠然と記載されている高度難聴の程度は明確な記載がない。どの程度のものまで含むのかは今後検討の余地がある。第2、第3項目では、内リンパ水腫の症状はメニエール病様前庭症状であり（多くは反復性、発作性回転性めまい）であって、めまい発作時に蝸牛症状とくに聴覚変動は不随伴と規定されている。[疾患についての説明]の項で、聴力変動を良聴耳に伴う症例を対側型DEHと規定していることと大きく矛盾する。

[疾患についての説明]

この項では、同側型と対側型についての説明がなされている。前述したように、蝸牛症状の随伴を認めない疾患概念では理論的には対側型を規定することは出来ない。仮に、疾患概念を拡大して、メニエール病様前庭症状をメニエール病様前庭・蝸牛症状とすると、良聴耳に聴覚変動を伴う場合も対側型DEHとして取り扱うことは出来る。しかし、この場合原因耳に内リンパ水腫がないと考えるのか、あっても無症状とするのか大きな問題が残ることになる。また、Shuknecht²⁾は両側型DEHについても言及している。めまいの診断基準化の答申でも「1耳または両耳が高度難聴、ないし全聾」と、両耳が原因耳である場合も想定している。この診断基準で両側型を包含することは可能である。しかし、対側型DEHがメニエール病様前庭症状を来した場合、それを両側型とするかどうかについては規定されていない不備がある。この点も解決すべき問題であろう。

[新しいDEH診断基準の提案]

上述してきたようにDEHの診断基準の問題点は、症状をメニエール病様前庭症状と規定したこと、型分類、難聴度の規定の3点に要約される。以下、この3点について検討する。

1) DEHの症状について

DEHの症状をメニエール病様の前庭症状と限定しているのは、この疾患概念が若年性片側聾に続発するめまい症状に由来を持つことの名残と考えられる。しかし、DEHの疾患概念を拡大解釈せねばならない現状では、症状は「メニエール病様の前庭・蝸牛症状」と規定する方が実状に即している。

2) 型分類

片側聾を前提とした同側型、対側型の型分類は、両側耳が原因耳になる場合を包含する現在の疾患概念では、極めて複雑になる可能性がある。また、片側聾の対側型といっても、原因耳に内リンパ水腫がないと断定する根拠はない。さらに、残聴がある片側高度難聴例では、両耳の聴力変動がしばしばみられるので、この様な場合は両側型と理解すべきであろう。よって、対側型は本来両側に内リンパ水腫があると想定した方が自然と言える。もちろん、両側耳が原因耳になった場合は、両側型に区分すべきと考えられるので、この様な型分類をあえて行っても、この疾患の理解するにはあまり貢献しないと考えられる。

3) 難聴度

先行耳の難聴度をどの程度に想定するかは微妙である。亀井³⁾も述べているように、DEHを来す要因として高度難聴と中等度難聴を区分する理由はない。対側型のDEHの発症原因を、対側耳にも潜在する内耳障害があり、単に、難聴としては発現していないだけと考えれば、DEHはどのような難聴でも発症することになる。この考えでは、メニエール病とDEHを区分する垣根もなくなる。現時点では難聴度はある程度高度難聴に制限して、DEH発症の原因を探るのが現実的と考えられる。

以上のことより、DEHの定義は「1. 既往歴に直接内リンパ水腫に関係ない高度感音性難聴を有す (early history)。2. その後、遅発性に内リンパ水腫に由来すると思われる症状の発現 (late history)。」とすれば多くの問題が解決され、より広義の意味でDEHの検討が可能になると思われる。

[参考文献]

- 1) 小松崎篤、二木隆、原田康夫、他。めまいの診断基準化のための資料—1987年めまいの診断基準化委員会答申書。Equilibrium Res 47: 245-273, 1988.
- 2) Shuknecht HF. Neurolabyrinthitis; viral infections of the peripheral auditory and vestibular systems. Hearing loss and dizziness (ed by Nomura Y) pp. 1-12, Igakushoin, Tokyo, 1985.
- 3) 亀井民雄、野呂久公、矢部 昂、他。一側性全聾の統計的観察、ならびに若年性片側性全聾の特異性とメマイ疾患の好発性について。耳喉43: 349-358, 1971

28. 実験的内リンパ嚢手術 －内リンパ嚢瘻孔に対するマイトマイシンCの影響－

竹田泰三、柿本章伸、澤田正一（高知医科大学 耳鼻咽喉科）

[Abstract]

Experimental endolymphatic sac surgery -effect of mitomycin C on the endolymphatic sac fistula
Taizo Takeda, Akinobu Kakigi, Shoichi Sawada

Kochi Medical School, Department of Otolaryngology

[Purposes] The aim of this study was to investigate the effect of mitomycin C on endolymphatic sac fistula.

[Methods] 10 guinea pigs were used; 5 were mitomycin C group, 5 were control group. The endolymphatic sac was exposed via occipital approach and the lateral wall was incised under general anesthesia. Mitomycin C group was locally applied mitomycin C to the fistula. Control group was locally applied saline. One month after the surgery, the animals were sacrificed and the endolymphatic sac was investigated morphologically whether the fistula existed or not.

[Results] Both mitomycin C and control groups showed complete close of the fistula of the endolymphatic sac.

[Conclusion] In this study, mitomycin C did not keep the fistula open. Further, there was no difference between mitomycin C and control groups on the fistula. These results suggest that mitomycin C has no effects on the fistula.

[はじめに]

近年、内リンパ嚢手術時に術創部にマイトマイシンCを局所投与することにより術後の好成績が報告されている¹⁾。今回われわれは、動物実験によって、この内リンパ嚢手術におけるマイトマイシンCの瘻孔閉鎖防止効果を検討したので報告した。

[対象と方法]

実験動物は、モルモット10匹を使用した。全身麻酔下に、左耳の内リンパ嚢切開術を行い、マイトマイシンCを局所投与したもの、コントロールとして生理的食塩水を投与したものの各5匹である。組織標本は、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。

[結 果]

図1に内リンパ嚢の組織標本の写真を示す。上段はマイトマイシンCを使用したもの、下段は、コントロールである。いずれの内リンパ嚢においても、切開部は閉塞している。マイトマイシン使用群も、生食使用群も、全例瘻孔は閉鎖していた。

[考 案]

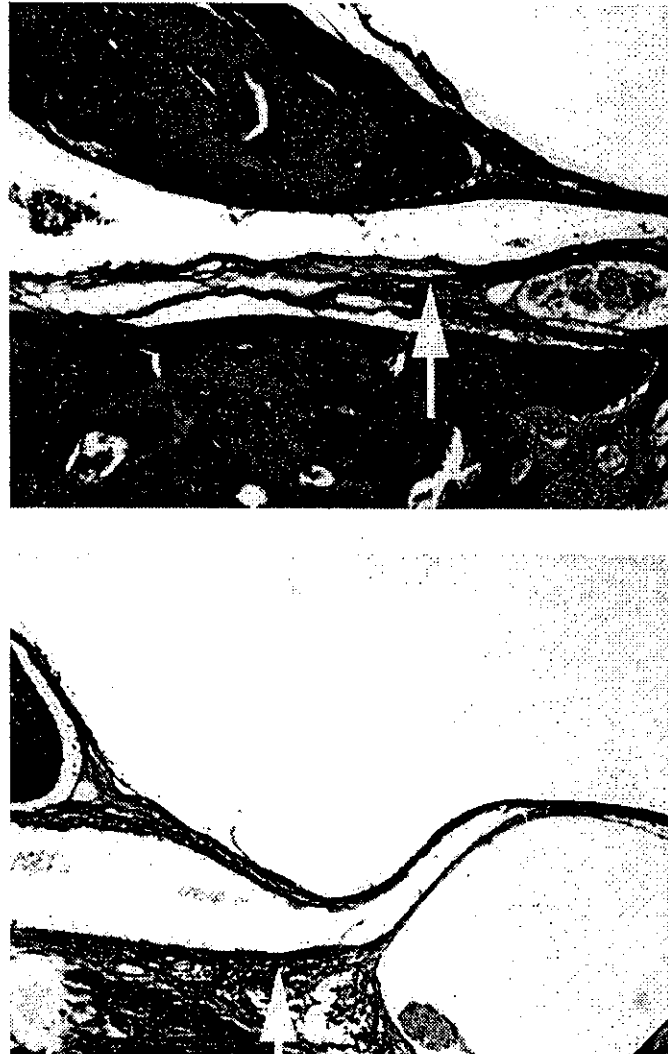
マイトマイシンCは、緑内障に対するトラベクトミーに使用され、好成績を収めていることより、内リンパ嚢手術に応用されている。トラベクトミーにおいてマイトマイシンCは、術後に形成される肉穿によって、作成した眼房水流出路が閉鎖するのを防止している。今回行った実験的内リンパ嚢手術では、内リンパ嚢に作成した瘻孔の閉鎖を防止できなかった。本実験の問題点としては、内リンパ嚢を中耳骨胞に開放していないこと、内リンパ嚢を切開したにとどまっていることが挙げられる。今後さらに、実験方法を改

良し、臨床で行われている手術に近いものにしていく予定である。

[参考文献]

- 1) Yazawa Y, Suzuki M, Kitano H, Kitajima K. Intraoperative mitomycin C in endolymphatic sac surgery for Meniere's disease: A pilot study. ORL 1999; 61:188-194.

図1. マイトマイシンC投与動物とコントロール動物の内リンパ囊



上段はマイトマイシンC投与動物の内リンパ囊、下段はコントロール動物の内リンパ囊。
矢印は内リンパ囊削開部位を示す。