

研究要旨 前庭誘発筋電位を中心に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、グリセロール経口負荷前後のVEMP測定により、球形嚢における内リンパ水腫診断の可能性が示された。また、検査に用いる刺激音について最適刺激条件を明らかにした。通常の前庭筋における方法に加えて、下肢筋における音響刺激による誘発筋電位の記録法を開発した。振動刺激により誘発される眼振検査についてもメニエール病に特徴的な所見の認められることを明らかにした。

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、音響刺激による頸筋における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グリセロール経口負荷のVEMPに与える影響の研究、③下肢における音響刺激による筋電位の測定、④最適な音響刺激の条件の検討、⑤振動刺激によって誘発される眼振（VIN）のメニエール病における特徴の検討を行った。

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、メニエール病・遅発性内リンパ水腫群（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、聴神経腫瘍群（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、メニエール病、遅発性内リンパ水腫のいずれにおいても、グリセロール経口負荷に

よってVEMPの改善を認める症例が存在した。グリセロール負荷前にVEMP異常を認める症例の約50%において有意なVEMPの改善が認められた。

③の研究では、健常成人の場合、500Hz short tone burst (95 dBnHL) を用いた場合、潜時約60msecで陰性のピーク、続いて65msecで陽性のピークを持つ二相性の反応が刺激耳と同側のヒラメ筋に認められた。

④の研究では、500 Hz short tone burstの場合、rise/fall time 1msec、plateau time 2msecが刺激条件として最適であることがあきらかとなった。

⑤の研究では、メニエール病症例の場合、他の疾患の場合とことなり、約1/3の症例で患側向きの眼振が観察された。これは、メニエール病に特徴的な眼振である可能性が示唆された。

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。グリセロール負荷前後のVEMPの測定は、球形嚢における内リンパ水腫推定検査として有望ではないかと考えられた。下肢筋における筋電位は、いわゆるVEMPが内側前庭脊髄路の検査であるのに対し、外側前庭脊髄路の検査として活用される可能性を示唆するものである。これに対し、VINは、通常一側前庭機能低下を示唆すると考えられるが、メニエール病における患側向きVINの場合は別の解釈が必要であると考えられた。

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、グリセロール負荷前後の測定により、球形嚢における内リンパ水腫の推定が可能となることが明らかとなった。また、下肢筋において音響刺激によって誘発される筋電位の測定が前庭脊髄路に関する新たな情報を提供する可能性が示唆された。VINの解釈にあたって、患側向きVINと健側向きVINの意義の違いが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Sheykhleslami K, Murofushi T, Kaga K : The effect of sternocleidomastoid electrode location on VEMP. *Auris Nasus Larynx* 28:41-43, 2001.
 - Ito K, Ishimoto S, Murofushi T : Narrow internal auditory meatus: an idiopathic case confirming the origin and pathway of the vestibular evoked myogenic potentials in humans. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127 : 275-278, 2001.
 - Murofushi T, Matsuzaki M, Takegoshi H : Glycerol affects vestibular evoked myogenic potentials in Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx* 28:205-208, 2001.
 - Murofushi T, Shimizu K, Takegoshi H, Cheng PW : Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potentials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127 : 1069-1072, 2001.
 - Cheng PW, Murofushi T : The effect of rise/fall time on vestibular evoked myogenic potential by short tone burst. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 121 : 696-699, 2001.
 - Monobe H, Sugawara K, Murofushi T : The outcome of the canalith repositioning procedure for benign paroxysmal positional vertigo. Are there any features of treatment failure cases? *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 545 : 38-40, 2001.
 - Ushio M, Matsuzaki M, Takegoshi H, Murofushi T : Click- and short tone burst-evoked myogenic potentials in cerebellopontine angle tumors. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 545:133-135, 2001.
 - Matsuzaki M, Murofushi T : Vestibular evoked myogenic potentials in patients with idiopathic bilateral vestibulopathy. *ORL* 63:349-352, 2001.
- ### 2. 学会発表
- 室伏利久：前庭誘発筋電位(VEMP)の平衡機能検査における意義. 日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会、教育パネル（平成13年4月21日、東京）
 - 室伏利久：パネルディスカッション 明日の感覚器医学への貢献－聴覚、平衡覚、嗅覚、味覚の医学－. 耳石器機能検査の現状と将来. 日本耳鼻咽喉科学会総会（平成13年5月17－19日、福岡）
 - Murofushi T, Takegoshi H, Matsuzaki M, Ohki M: The vestibular evoked myogenic potentials reflect functions of different parts of the peripheral vestibular system from the galvanic body sway test. Symposium of the International Society for Postural and Gait Research (June 23-27, 2001, Maastricht, the Netherlands)
 - Murofushi T, Ohki M, Nakahara H, Sugaawa K: Clinical significance of nystagmus induced by vibration. The annual meeting of the American Academy of Otolaryngology Head & Neck Surgery Foundation (September 9-12, 2001, Denver, USA).
 - 大木雅文、今内 豊、落合 敦、室伏利久：メニエール病患者におけるvibration-induced nystagmus. 第60回日本めまい平衡医学会（平成13年11月30日、12月1日、東京）
 - 室伏利久、落合 敦、尾関英徳、竹腰英樹：音響刺激に対する対側胸鎖乳突筋における反応について. 第60回日本めまい平衡医学会（平成13年11月30日、12月1日、東京）
 - 落合 敦、尾関英徳、今内 豊、室伏利久：音響刺激によりヒラメ筋に誘発される筋電位. 第60回日本めまい平衡医学会（平成13年11月30日、12月1日、東京）
 - 尾関英徳、室伏利久、今内 豊：電気刺激による前庭誘発筋電位. 第60回日本めまい平衡医学会（平成13年11月30日、12月1日、東京）

G. 知的所有権の取得状況

なし

研究要旨 1) 調査機関別のメニエール病患者数と外来患者数の比率を検討した。概ね0.1～0.2程度であったが、約7倍程度の高比率を示した施設があり、この方法での地域別有病率推定の限界を示した。2) メニエール病発症と寒冷前線通過との関連性を確認した。3) 三次元画像解析法により一側前庭機能障害症例の静止、能動運動時の体平衡障害の特徴を研究し、一側障害例では頭部と体幹運動の自由度が失われることを確認した。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）の使用経験の長期経過を評価し、その有用性を確認した。

A. 研究目的

- 1) メニエール病有病率の地域差の推定を目的に、班員所属施設のメニエール病確実例の対外来患者比率を調査する。
- 2) メ病発症と寒冷前線通過との関連を調査する。
- 3) 三次元画像解析法により一側前庭機能障害症例の静止、能動運動時の体平衡障害の特徴を明らかにする。
- 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）の使用経験の長期経過を評価する。

B. 研究方法

1. メニエール病疫学調査
 - 1) 2000年12月～2001年10月までの間に、本研究班所属施設を受診したメニエール病確実例の対外来受診患者比率を調査した。
 - 2) メニエール病発症と寒冷前線通過との関連を1987-92、2000～01に富山医薬大を受診した確実例患者94例について検討した。寒冷前線通過は富山地方気象台のデータによる通過日と発作日との差異を時間N法にて解析した。なお、メニエール病以外の内耳性めまい症例32例に対して同様の調査を行った。
2. 三次元画像解析による一側前庭機能障害症例の体平衡評価
三次元画像解析により一側前庭異常患者の静止時（単脚起立、マン姿勢）、足踏み運動時の身体各部の回転角、偏倚角度の相関性を分析した。
3. メニエール病難治症例に対する、中耳圧刺激装置による治療
種々の治療に抵抗してめまい発作を反復する難治性メ病3症例に中耳圧刺激装置による治療を行った。使用期間は最長1年、最短7ヶ月であった。なお、効果判定はめまい計数

（治療開始後6ヶ月間のめまい発作数/治療開始前6ヶ月のめまい発作数）により評価した。

C. 研究結果

1. メニエール病疫学調査
 - 1) メニエール病の対外来受診患者比率は発症年齢は、近畿地方以外の調査施設では概ね0.05～0.19の範囲であった。一方、近畿地方の調査施設ではこれらの7倍程度の高い比率を示した。
 - 2) メニエール病の発症は寒冷前線通過日の前後2日に集積していた。一方、メニエール病以外の内耳性めまいでは、メニエール病に類似した分布を示す群と寒冷前線通過と全く関連性が見られない群に2分された。
2. 三次元画像解析による一側前庭機能異常症例の体平衡評価
一側前庭機能障害症例では、健常被験者に比較して頭部回転角と体幹の偏倚・回転角の相関係数が高値であることが確認された。
3. メニエール病難治症例に対する、中耳圧刺激装置による治療
メニエール病難治症例3例に、7ヶ月以上の長期間に亘って中耳圧刺激による治療を行い、著明なめまい計数の減少が確認された。また、鼓膜チューブ閉鎖例では一時的にめまい発作頻度が増加した。

D. E. 考察と結論

1. メニエール病疫学調査
 - 1) メニエール病有病率の地域差の推定は、調査機関の偏在や診断基準の問題で正確な調査が困難である。今回は、メニエール病診断上の問題がない班員所属施設で、対外来患者比率による調査を行った。概ね、従来から推定されている結果が得

られたが、一部に極端に高い数値を示した地域があった。これは、特定施設でメニエール病患者が集積下結果と推定され、この種の調査の評価に慎重であるべきことと、この方法での限界があることを示した結果であった。

2) メニエール病発症と寒冷前線通過との関連

以前、私たちはメニエール病の発症が寒冷前線通過日の前後に集積していることを報告した。今回、この結果の妥当性を検討するために最近の症例を追加して同様の検討を行った。その結果、メニエール病に関しては寒冷前線通過前後2日以内に発症ピークがあることが確認され、寒冷前線とメニエール病発症との間に何らかの関係があることを示唆する結果であった。

一方、メニエール病以外の内耳性めまいではメニエール病と同様の傾向を示す群と前線通過に無関係な群に2分された。この結果の評価には、今後各症例毎の詳細な検討が必要であるが、末梢めまい発作の発症に関与する要因が多様であることを示す結果であった。

2. 三次元画像解析による一側前庭機能異常症例の体平衡評価

三次元画像解析により、一側前庭機能障害症例の体平衡異常を評価した結果、静止姿勢、能動運動時の頭部と体幹とが極めて高度な相関関係をもった動きをしており、頭部と体幹が硬直した状態で姿勢制御がなされたいことが確認された。これは、他の体平衡検査では検出できない現象で、臨床応用における意義が大きいものと考えられた。今後、前庭障害患者のdisability評価などへの応用が期待された。

3. メニエール病難治症例に対する、中耳圧刺激装置による治療

難治性メニエール病に対する症例に対する中耳圧刺激装置の有用性が、長期経過観察で確認された。これまで、難治症例にはストレプトマイシン/ゲンタマイシン鼓室内注入、前庭神経切断など前庭機能破壊的治療が用いられることが多かったが、本治療は機能保存的である点、臨床的有用性が高いものと考えられた。

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、グリセロール負荷前後の測定によ

り、球形嚢における内リンパ水腫の推定が可能となることが明らかとなった。また、下肢筋において音響刺激によって誘発される筋電位の測定が前庭脊髄路に関する新たな情報を提供する可能性が示唆された。VINの解釈にあたって、患側向きVINと健側向きVINの意義の違いが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) K.Mizukoshi, H.Shojaku, S.Aso, M.Asai and Y. Watanabe : Meniere's Disease and Delayed Endolymphatic Hydrops in Children. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 545 : 6-9, 2001.
- 2) Hideo Shojaku, Setsuko Takemori, Kenji Kobayashi and Yukio Watanabe : Clinical Usefulness of Glycerol Vestibular-evoked Myogenic Potentials: Preliminary Report. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 545 : 65-68, 2001.

2. 学会発表

- 1) 渡辺行雄, 將積日出夫, 安村佐都紀 : 汎用パソコンによる前庭誘発筋電位 (VEMP) の計測. 第63回耳鼻咽喉科臨床学会, 2001, 6, 沖繩.
- 2) 安村佐都紀, 渡辺行雄, 將積日出夫, 理恵 : 温度刺激検査時の嘔気症状と自律神経機能 心電図 R-R間隔を用いて. 第63回耳鼻咽喉科臨床学会, 2001, 6, 沖繩.
- 3) 浅井正嗣, 將積日出夫, 丸山元祥, 麻生 伸, 渡辺行雄 : 難治性内リンパ水腫への対策. 第1回北陸めまい研究会, 2001, 9, 金沢.

G. 知的所有権の取得状況

なし

研究要旨 めまい動物の実験系を用いて急性末梢前庭障害後の中枢前庭代償に関与する神経回路、神経伝達物質、とくにアセチルコリン、エンケファリンについて検討した。最近、急性末梢前庭障害疾患である前庭神経炎に対するステロイド治療が患者の予後を改善させるという結果が得られている。今後はこの実験系を用いて、前庭神経炎急性期のステロイド治療効果についての基礎研究に発展させていく予定である。ラットを用いた実験系でステロイドの中耳腔、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。最近、難治性メニエール病に対して内リンパ嚢に高濃度のステロイドを挿入する治療が効果を挙げている。今後、さらにステロイドの内リンパ嚢投与による内耳分子発現への影響を検索し、変化する分子の役割を分子生物学的に同定することで、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治効機序について検討していく予定である。

A. 研究目的

一側内耳破壊後の前庭代償に関与する中枢前庭系神経回路および神経伝達物質を検索していくことは、メニエール病、前庭神経炎をはじめとする急性末梢前庭性めまい疾患の薬物治療の理論的根拠を考える上で非常に重要である。

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。さらに最近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の高濃度ステロイド局所投与を試み、良好な成績を得た。これらのステロイド治療の治効機序を明らかにするため、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）のステロイド負荷（中耳腔および内リンパ嚢経由）による発現動態を明らかにした。

B. 研究方法

100%エタノールを用いた化学的内耳破壊によりめまい動物モデル（Wistar系ラット）を作成した。環流固定した後、中枢前庭系の切片を作成し、従来より中枢前庭系と関連深いと考えられているアセチルコリン合成酵素（ChAT）およびエンケファリン前駆体（PPE）の蛋白動態を、免疫組織化学法により検討した。

続いて逆行性トレーサー（FG）を用いて、ChATおよびPPE陽性ニューロンの投射先を同定した。

Wistar系ラットに各種投与方法（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AQP mRNA発現量の差を検出した。対照群としては前者では生食中耳腔投与、後者では生食内リンパ嚢切開投与およびステロイド内リンパ嚢非切開投与とした。

C. 研究結果

一側内耳破壊後の内側前庭神経核におけるChATおよびPPE陽性ニューロンについて、神経活性化の指標であるFos蛋白との2重染色および逆行性トレーサーを用いた神経投射の検索により、cholinergic vestibulocerebellar fiberおよびenkephalinergic vestibulospinal fiberのそれぞれ一部が内耳破壊後に活性化されることが明らかとなった。

AQPの局在に関して、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。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AQP3 mRNAの発現量が有意に増加した。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

本研究により、前庭代償過程における内側前庭神経核のcholinergic vestibulocerebellar fiberおよびenkephalinergic vestibulospinal fiberの活性化が証明された。さらにcholinergic neuronの選択的障害薬AF64Aを用いて内耳破壊前よりcholinergic mossy fiberの働きをブロックしてお

くと、内耳破壊直後の平衡失調が有意に増悪した。また両側内耳破壊後に認められるBechtrew's現象の発現と、内側前庭神経核のPPEの発現が並行していた。以上のことから、急性期の前庭代償にはアセチルコリンの前庭小脳への投射が、前庭脊髄系の代償にはエンケファリンの内側前庭脊髄路への投射が、主として重要な役割を演じていると考えられた。

本実験から、ステロイドの中耳腔および内リンパ嚢投与はAQPを介した内耳物質代謝に影響を与える可能性が示唆された。

E. 結論

急性末梢前庭障害による平衡失調の回復に、内側前庭神経核のアセチルコリンおよびエンケファリン関連ニューロンが重要な役割を演じていることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・M.Fukushima, T.Kitahara, N.Takeda, T.Saika, A.Uno and T.Kubo: Role of cholinergic mossy fibers in medial vestibular and prepositus hypoglossal nuclei in vestibular compensation. *Neurosci.* 102: 159-166, 2001
- ・武田憲昭, 北原紘: 前庭代償のメカニズム. *JOHNS* 17; 831-834, 2001
- ・北原紘, 武田憲昭, 西池季隆, 宇野敦彦, 福嶋宗久, 奥村新一, 久保武: 前庭神経炎に対するステロイド治療の効果に関する検討. *日耳鼻* 104: 1059-1064, 2001
- ・北原紘: めまいの診断・治療—最近の傾向: めまいの外科治療. *脳* 21 Vol.4, No.1: 59-66, 2001
- ・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.* 110: 109-112, 2001
- ・北原紘, 武田憲昭, 近藤千雅, 森鼻哲生, 奥村新一, 三代康雄, 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挿入術による長期治療成績. *日耳鼻* 104: 728-734, 2001

2. 学会発表

- ・T.Kitahara, M.Fukushima, N.Takeda, T.Saika,

A.Uno, K.Moriwaki, S.Okumura, T.Kubo: Role of cholinergic mossy fibers in vestibular compensation. 24th Annual ARO Midwinter Meeting in Florida, 2001

- ・北原紘, 近藤千雅, 森鼻哲生, 奥村新一: 前庭神経炎急性期ステロイド治療のCP回復に対する効果 大阪地方連合会, 2001
- ・北原紘, 武田憲昭, 近藤千雅, 奥村新一, 宇野敦彦, 福嶋宗久, 久保武
前庭神経炎急性期におけるステロイド治療効果に関する検討. 第102回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2001
- ・北原紘, 近藤千雅, 森鼻哲生, 奥村新一
前庭神経炎による日常生活障害度に対するステロイド治療効果. 大阪地方連合会, 2001
- ・北原紘, 中川あや, 福嶋宗久, 堀井新, 奥村新一, 武田憲昭, 久保武
Bechtrew's現象と中枢前庭系神経回路. 第19回頭頸部自律神経研究会, 2001
- ・北原紘, 中川あや, 福嶋宗久, 宇野敦彦, 久保武, 奥村新一, 金子武嗣, 木山博資
中枢前庭系の神経可塑性におけるpreproenkephalin陽性内側前庭神経核細胞の役割
第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会(Neuro2001), 2001
- ・北原紘, 中川あや, 福嶋宗久, 堀井新, 久保武, 武田憲昭
前庭代償とpreproenkephalin陽性内側前庭神経核ニューロン. 第60回日本めまい平衡医学会, 2001
- ・北原紘, 武田憲昭, 近藤千雅, 森鼻哲生, 奥村新一, 三代康雄, 福嶋宗久, 久保武
内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術と血清内耳ホルモン動態. 第11回日本耳科学会, 2001
- ・北原紘, 武田憲昭, 奥村新一, 堀井新, 福嶋宗久, 久保武
内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術のめまい再発が予見できるか? 第60回日本めまい平衡医学会, 2001
- ・堀井新, 宇野敦彦, 北原紘, 宇野吉裕, 久保武
前庭刺激のラット血中バゾプレッシンおよびケモカイン濃度に対する影響について
第60回日本めまい平衡医学会, 2001
- ・北原紘, 近藤千雅, 森鼻哲生, 奥村新一, 三代康雄, 堀井新, 福嶋宗久, 久保武
内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術と血中抗利尿

ホルモン動態. 大阪地方連合会、2001

G. 知的所有権の取得状況

なし

研究要旨 メニエール病や遅発性内リンパ水腫のめまい発作には半規管障害あるいは耳石器障害の単独発作があり、耳石器障害によるめまい発作は稀ではないことが示された。ヒト内リンパ囊直流電位（ESP）値の正常値はおよそ 13.2 ± 2.1 mVと思われる。ESP値はメニエール病における内リンパ囊の残存機能を表す指標となるものと推定される。

A. 研究目的

- ①メニエール病や遅発性内リンパ水腫のめまい発作では自発眼振が観察されない、あるいは自発眼振所見は変化しないにも関わらず強いふらつきを認めることがあり、耳石器系の障害が疑われるがほとんど報告がない。眼振を伴わずふらつきが強いメニエール病や遅発性内リンパ水腫のめまい発作への耳石器障害の関わりについて検討した。
- ②動物実験における諸家の報告によると、ESPは約 $+10$ mV \sim $+20$ mV前後の正の直流電位で、様々な動物実験よりその生理学的特徴が明らかにされつつある。しかしながら、これまでヒト内リンパ囊に関するESP測定の実験報告はない。そこで今回、我々は聴神経腫瘍例およびメニエール病における手術中にESP測定を実施した。

B. 研究方法

- ①メニエール病（群発期）あるいは遅発性内リンパ水腫のめまい発作を経日的に少なくとも5日間観察できた11症例を対象とした。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（自発眼振）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（Rodentstock社製）を用い、坐位正頭位での眼底写真を撮影した。視神経乳頭中心部と注視点（中心窩）を結ぶ線が水平線となす角度をそれぞれ左右眼で求めた。左右眼でそれぞれ2回測定し平均し、 $(\text{右OT}-\text{左OT})/2$ を算出した。測定値が5度以上および2回の測定の差が2.5度以上回旋した場合を異常と判定した。実際のめまいの有無を閉眼足踏検査で判定し、めまい時の自発眼振の経過によって半規管障害、めまい時のOTの経過によって耳石器障害を推測した。今回の検討では、自発眼振を伴わないあるいは自発眼振所見が

変化しないにも関わらず、OTの偏位の変化を示すものを耳石器障害と推測した。

- ②ESPの測定測定対象は聴神経腫瘍8例およびメニエール病確実例4例とした。聴神経腫瘍においては経迷路法による腫瘍摘出術中に測定を行い、また、メニエール病確実例においては内リンパ囊手術の際にESPを測定した。測定方法は過去の動物実験およびヒトEPの測定方法に準じた。電極は脳波用針電極（NE-223S,日本光電）および150mMNaClで充たしたガラス電極を使用した。測定した直流電位（ESP）はmicroelectrode amplifier（FD223, WPI）で増幅後、レコーダー（SR6335, Graphtec）にて記録した。不関電極はAg-AgClを用い術創筋上に置いた。ESP測定後、内リンパ囊を採取し形態を電顕にて観察した。（倫理面への配慮）メニエール病および遅発性内リンパ水腫の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。また、ESPの測定に先立ち聴神経腫瘍およびメニエール病の患者には十分な説明を行い承諾を得た。

C. 研究結果

- ①めまい出現時、すなわち閉眼足踏検査や歩行時のふらつきを認めた時に、自発眼振を伴う症例が6例、伴わない症例が5例観察された。また、OTの異常を伴う症例が6例、伴わない症例が5例観察された。自発眼振を伴う6症例中2例はOTの偏位も伴い、偏位の方向は眼振の方向と反対を示した。4例は自発眼振を伴ったが、OTの偏位はなかった。この内2例は遅発性内リンパ水腫のめまい発作であった。自発眼振を伴わないあるいは自発眼振所見が前日と変化しない5症例中、OTの偏位が4例で観察された。この内2例は長期間にわたりOTの偏位が観察された。1例は、めまいを認めたが自発眼振もOTの偏位も認めなかつ

た。また、自発眼振を伴わないめまい5症例中2例にTumarkin otolithic crisisと推測される発作を認めた。

- ②昨年度より更にメニエール病症例を増してESP値を検討した。電顕による観察では聴神経腫瘍例においては全例形態学的に変化はなく、そのESP平均値は $13.2 \pm 2.1 \text{mV}$ であった。一方、メニエール病では 1.1mV , 2.4mV と低電位を呈した例と、 12.2mV , 18.2mV と聴神経腫瘍例と変わらない電位を呈したものがみられた。低電位を呈したものは電顕による観察で、上皮の消失や残存上皮の著明な変性を認めた。ESP電位が保たれている例では変性所見は乏しく上皮構造はよく保たれていた。

D. 考察

- ①めまい発作の病態を探るには自発的な所見が重要である。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が推測されている。しかし、OTの偏位は耳石器障害のみならず、垂直半規管障害でも出現する可能性が報告されている。そのため、自発眼振を伴わないあるいは自発眼振所見が変化しないにも関わらず、OTの偏位の変化を示すものを耳石器障害と推測した。
- ②今回、我々が測定したヒトにおけるESPの測定値も $+13.2 \pm 2.1 \text{mV}$ と過去、動物において測定されたものとほぼ同様の結果となった。測定の対象とした聴神経腫瘍8例の内リンパ嚢は形態学的にほぼ正常と考えられることより、今回、我々が測定した値は概ね、ヒトESPの正常値に近似するものと考えられる。また、聴神経腫瘍の経迷路法による腫瘍摘出手術中に、安定したESP電位が記録されたことから、さらに、メニエール病（確実例）における内リンパ嚢手術時にESP測定を実施した。測定例は4例ではあるが、内リンパ嚢の変性が著明な例でESPは低電位を呈し、変性が見られなかった例ではESP電位は保たれていた。今後症例を重ねることにより、ESP値がメニエール病における内リンパ嚢の残存機能を表す指標となりうるものかさらに検討が必要であると思われる。

E. 結論

- ①メニエール病や遅発性内リンパ水腫のめまい発作には半規管障害あるいは耳石器障害の単独発作が

あり、耳石器障害によるめまい発作は稀ではない。しかし、今回の研究からは、半規管障害と耳石器障害が組み合わさっている場合と外側半規管と垂直半規管が組み合わさっている場合の鑑別はできなかった。

- ②ヒトESP値の正常値はおよそ $13.2 \pm 2.1 \text{mV}$ と思われる。ESP値はメニエール病における内リンパ嚢の残存機能を表す指標となるものと推定される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・奥 竜太、重野浩一郎、隈上秀高、小林俊光
健康人の坐位正頭位における Ocular Torsion の検討, Equilibrium Res 2002 61(2): 掲載予定

2. 学会発表

- ・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器障害, 第102回日本耳鼻咽喉科学会(2001.5.17, 博多)
- ・隈上秀高(国立嬉野病院耳鼻科)重野浩一郎、奥 竜太(長崎大耳鼻科)ヒト内リンパ嚢におけるエンドソーム, 第60回日本平衡神経科学会(2001.11.30, 東京)
- ・重野浩一郎、奥 竜太(長崎大耳鼻科)隈上秀高(国立嬉野病院耳鼻科)耳石器障害によるメニエール病めまい発作について 厚生労働省特定疾患 聴覚・平衡機能系疾患調査研究班平成13年度前庭機能異常分科会(2001.12.22, 東京)
- ・隈上秀高(国立嬉野病院耳鼻科)重野浩一郎、奥 竜太(長崎大耳鼻科)ヒト内リンパ嚢直流電位について 厚生労働省特定疾患 聴覚・平衡機能系疾患調査研究班平成13年度前庭機能異常分科会(2001.12.22, 東京)

G. 知的所有権の取得状況

なし

研究要旨 前庭誘発筋電位（VEMP）がメニエール病の臨床検査として有用であるかについて検討した。また、摘出内耳を用いて実験的に温度眼振発生のメカニズムについて検索した。1）メニエール病では、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、とくに61dB以上の高度難聴例でVEMPの異常が出やすい傾向があった。VEMPは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、機能検査として有用であると考えられた。2）ウシガエル後半規管に温度刺激を与えて誘発される膨大部神経活動電位を記録し、温度眼振反応のメカニズムを検討した。半規管を垂直または水平に保持して内リンパの対流や容積変化が及ぼす効果を比較した。垂直位では水平位に比べて電位は約1.3-1.6倍となった。ついで半規管遮断前後の容積変化の受容器への効果を比較すると、遮断後は前の約1.3倍となった。半規管遮断後は対流の効果は完全に消失したが、容積変化の効果が増幅された。

A. 研究目的

- 1) 前庭誘発筋電位（VEMP）をメニエール病を中心とした内耳性難聴症例に施行し、その病態を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、ウシガエル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。半規管を垂直または水平に保持して内リンパの対流や容積変化が及ぼす効果を比較した。

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、後半規管に冷刺激を与えて誘発される膨大部神経活動電位を記録した。対流が温度刺激反応に関与する割合、ならびに半規管遮断による温度刺激反応の変化につき検索した。

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、61dB以上の高度難聴例の約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) 後半規管に冷刺激を与えて誘発される膨大部神経活動電位を記録すると、垂直位（すなわち対流と容積変化が作用）では水平位（すなわち容積変化のみの作用）に比べて電位のスパイク数、持続時間はそれぞれ35%、67%増大した。ついで半規管遮断前後の容積変化の効果を比較すると、遮断後は遮断前の約1.3倍となった。すなわち、半規管遮断後は対流の効果は完全に消失したが、容積変化の効果が増幅される結果となった。

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。突発性難聴では、高度難聴であってもVEMPは正常となることが多かった。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いまだ不明の点が多い。今回の実験から、温度眼振反応には対流の要素が大であること、半規管遮断により容積変化の効果が増強されることがわかった。半規管遮断後は対流の効果は消失するが、なお温度眼振反応はよく解発されることが知られている。今回の実験で示されたように遮断後の容積変化効果の増強がこのメカニズムに関与しているものと考えられた。

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、61dB以上の高度難聴例で高率にVEMPは異常をしめした。
- 2) 温度眼振反応のメカニズムとしては、内リンパ対流の効果が大きいこと、さらに半規管を遮断すると容積変化効果が増強されることがわかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・鈴木 衛：耳鼻咽喉科からみためまい. 東京都医師会雑誌 2001, 54 : 59-63
- ・鈴木 衛：めまいの外科的治療—半規管遮断術を中心に— 日耳鼻専門医通信 2001,69 : 16-17
- ・鈴木 衛：めまい、平衡障害. 今日の治療指針 2002, 950
- ・Suzuki M: Functional physiology of the semicircular canal ampulla. Biological Sciences in Space (in press)

2. 学会発表

- ・Suzuki M: Functional morphology of the semicircular canal ampulla. Symposium on "Morphology and physiology of semicircular canal ampulla" (2001年3月、名古屋)
- ・鈴木 衛、小川恭生、大塚康司、井上 齊、廣井理人、高田大輔 半規管遮断術後の頭位性眼振の変化について. 第12回日本頭頸部外科学会総会 (2002年1月、金沢)

G. 知的所有権の取得状況

なし

研究要旨 1) 水チャネルの構成蛋白の一つであるアクワポリン2のmRNAが蝸牛と内リンパ嚢に発現し、バソプレッシン負荷でその発現量が増大することを見出した。よって、蝸牛、内リンパ嚢ともバソプレッシン制御による水代謝をしていると考えられた。2) 内リンパ嚢の上皮の取り込みは不規則な微絨毛を持つ細胞が活発にホースラディッシュペルオキシダーゼを取り込み、その取り込み形態はマクロパイノサイトーシス様であった。3) 実験的内リンパ水腫はV2-antagonist (OPC-31260) を鼓室階に負荷すると虚脱を示した。よって、バソプレッシンの拮抗剤はメニエール病治療の有力な薬剤となる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

メニエール病の成因を解明するため、内耳の水代謝の機構についてバソプレッシン (VP) とアクワポリン2 (AQP2) を中心に検討した。

B. 研究方法

AQP2について：蝸牛と内リンパ嚢のAQP2 mRNA の発現量を VP 負荷前後で Real-time RT-PCR法によって比較した。V2-antagonist実験：内リンパ嚢を電氣的に焼灼して作成した実験的内リンパ水腫の鼓室階にV2-antagonist (OPC-31260) または生理食塩水を浸透圧ミニポンプで投与して内リンパ腔の容積変化を比較検討した。

内リンパ嚢のエンドサイトーシス実験：ホースラディッシュペルオキシダーゼ (HRP)、カチオン化フェリチン (KF) とマイクロパーオキシダーゼ (MPO) の3つのトレーサーを内リンパ嚢に注入して、トレーサーの取り込みを電顕的に観察した。

(倫理面への配慮) 高知医科大学実験動物取扱規程に従って実験した。

C. 研究結果

- 1) AQP2のmRNAは蝸牛、内リンパ嚢とも発現し、VP負荷によってその発現量は増加した。
- 2) 生理食塩水の鼓室階投与では、著明な内リンパ水腫が観察されるが、V2-antagonist (OPC-31260) の負荷動物ではライスネル膜は著明に進展しているが、内リンパ腔は虚脱を示した。
- 3) 内リンパ嚢上皮はCFをほとんど取り込まず、MPOとHRPを取り込む像が得られた。特に、HRPの取り込みは活発で、大型の非被覆小胞様の陥凹に大量に取り込まれ、取り込み様式はマクロ

パイノサイトーシス様であった。

D. 考察

近年、内リンパ水腫の形成に水代謝の障害が関与していると考えられる多くの証拠が出てきた。メニエール病で血漿VP値が高値を示すのもその一つである。今回、VPに制御されるAQP2のmRNAが蝸牛と内リンパ嚢に発現し、VP負荷によってその発現量が増大した。この結果より、メニエール病の内リンパ水腫の成因にVP-AQP2系の水代謝が深く関与している証拠を得た。さらに、このVP-AQP2系の水代謝を抑制するV2-antagonist (OPC-31260) を内リンパ水腫に負荷すれば内リンパ水腫は虚脱を示した。これらの実験結果より、VP-AQP2系の水代謝の抑制がメニエール病の新しい治療戦略になると考えられた。今後、この水代謝の主な舞台となる内リンパ嚢の機能を検討しなければならないが、今回検討した液相のエンドサイトーシス機構はこの研究の第一歩となると考えられる。

E. 結論

内耳の水代謝はVP-AQP系の代謝機構に大きく依存する可能性がある。その水代謝部位は血管条と内リンパ嚢が考えられるが、これらの部位のエンドサイトーシスを今後詳細に検討しなければならないと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Takeda T, Takeda S, Kitano H, Okada T, Kakigi A. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of

vasopressin.Hearing Res 140 : 1-6, 2000
・竹田泰三. メニエール病の成因と病態生理.
Equilibrium Res 60 : 146-158, 2001

2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況
なし

研究要旨 本研究の目的は内耳自己免疫性疾患の病態解明、診断、治療法の開発のための再現性および免疫学的解析性に優れた実験的自己免疫性迷路炎モデルを作成することにある。13年度は内耳抗原の特性同定を目的として、分子量別に段階的分画精製した個々の分画内耳蛋白の内耳自己抗原性を検討した。方法は内耳粗抗原をミニホールゲルエリユーターにて分画し、抗原性の強さは抗原感作後の自己免疫性迷路炎における浸潤細胞数にて判定した。その結果、55-66kDa,38-45kDaの蛋白抗原分画に強い内耳自己抗原性を認めた。これらの蛋白群にはCOCH遺伝子由来蛋白を含む。よって本結果は本実験的自己免疫性迷路炎モデルの臓器特異性を示唆した。

A. 研究目的

自己免疫性内耳疾患の病態の解明、および診断、治療法の開発の一助として、再現性と免疫学的解析性を備えた実験的自己免疫性迷路炎モデルの開発を目的とする。内耳粗抗原を用いた平成11年度、12年度の研究では、モデルの再現性および免疫学的解析性向上の目的を達成した。平成13年度は、この実験モデルでの分子生物学的な病態解明を行う目的で、内耳抗原の同定分離のための段階的精製研究を行った。

B. 研究方法

内耳抗原として牛内耳膜迷路のsodium dedoxy sulfate(SDS)可溶性成分を抽出した。凍結乾燥粗抗原の含有蛋白量を測定し、蛋白量300mgをSDSゲルで27mA, 55分間泳動し、蛋白分離した。次いで、このゲルをミニホールゲルエリユーター装置に掛けて、100mA, 30分間、泳導分離溶出し、分子量別に14分画した。回収率は約66%であった。各抗原分画の含有蛋白の分子量の測定はSDS-PAGEにて検討した。各分画抗原の自己抗原性は細胞性自己免疫性迷路炎の誘導における内耳への浸潤細胞数にて検討した。感作には各分画抗原のSDSを除去して使用した。サイクロフォスファミド前処置したC57BL/6マウスの皮下に抗原とフロイント完全アジュバントと共に感作した。感作方法として、分画1~3, 9~11, 12~14に限って、夫々3つの分画抗原をまとめて感作した。感作後7日目での内耳(蝸牛、前庭)への迷路炎の程度を厚さ6mmの90枚連続薄切標本における浸潤細胞数の総和で表した。一回の粗抗原処理にて得た分画抗原の全量を一回の感作実験に使用した。計3回の実験を行い、各分画

抗原感作での浸潤細胞数を平均値±標準偏差にて表した。有意差検定には one factor ANOVAを用いた。対照としてサイクロフォスファミド前処置、フロイント完全アジュバント皮下注C57BL/6マウスを用意した。

C. 研究結果

ミニホールゲルエリユーター装置による凍結乾燥粗抗原から分子量別分画抗原への回収率は約66%であり、各分画中の蛋白量は10~20mgであった。分画4から8までの各抗原の単回感作により、蝸牛、前庭への多数の浸潤炎症細胞を観察した。浸潤細胞数は各々532±246, 3622±2310, 698±469, 1263±600, 432±462であり、分画5が最も多く、ついで分画7が次いだ。一方、分画1~3, 9~11, 12~14での抗原感作では各々163±100, 83±39, 72±49と対照群の58±29と大差なかった。全群間では有意な差 ($p<0.01$) を認めた。

D. 考察

近年、内リンパ水腫の形成に水代謝の障害が関与していると考えられる多くの証拠が出てきた。メニエール病で血漿VP値が高値を示すのもその一つである。今回、VPに制御されるAQP2のmRNAが蝸牛と内リンパ囊に発現し、VP負荷によってその発現量が増大した。この結果より、メニエール病の内リンパ水腫の成因にVP-AQP2系の水代謝が深く関与している証拠を得た。さらに、このVP-AQP2系の水代謝を抑制するV2-antagonist (OPC-31260) を内リンパ水腫に負荷すれば内リンパ水腫は虚脱を示した。これらの実験結果より、VP-AQP2系の水代謝の抑制がメニエール病の新しい治

療戦略になると考えられた。今後、この水代謝の主な舞台となる内リンパ嚢の機能を検討しなければならないが、今回検討した液相のエンドサイトーシス機構はこの研究の第一歩となると考えられる。

E. 結論

我々は既にこれまでの研究によって、高い再現性と詳細な免疫学的解析性を備えた実験的自己免疫性迷路炎モデルを完成した。さらにこの実験モデルでの分子生物学的な解析を行うためには内耳抗原の特定精製が必須である。今年度の研究は内耳抗原の段階的な精製を目的としてミニホールゲルエリクター (MWGE) 装置を使用した。同装置にて分子量別に14分画に分けた内耳蛋白の事故抗原性を本実験モデルでの細胞性自己免疫性迷路炎反応にて検討した。内耳への遊走浸潤炎症細胞数の計測の結果、分画5と分画7に明瞭な内耳自己抗原性を認めた。分画5には分子量55-66kDa,分画7は分子量38-45kDaの蛋白群を含んでいた。今後、これらの分画に含まれる構成蛋白群を明らかにする必要がある。近年、内耳抗原として、数多くの臓器非特異的蛋白に加えて、COCH遺伝子由来蛋白、即ち内耳臓器特異的蛋白の存在も明らかになっている。今回の実験結果によると、自己抗原性が著明であった蛋白群の分子量が55-66kDaと38-45kDaであった。これらの蛋白群には、臓器非特異的な蛋白抗原を含む以外に、内耳臓器特異的とされる40,44,58,63kDaの蛋白群を含む。初年度の研究で、本実験的迷路炎モデルでの炎症細胞の浸潤臓器が内耳に限局していた。また内耳抗体の沈着部位も内耳組織に限局していた。これらの結果は本モデルが臓器特異的自己免疫性迷路炎である可能性を強く示唆する。ミニホールゲルエリクター装置の特性として、蛋白抗原を分子量別に14の分画に簡便に分離可能である。今回の研究では内耳粗抗原から自己免疫性抗原蛋白分画への段階的精製が可能であった。しかし短所として、一度に十分な量の抗原分離ができない。毎回の分画処理での同分画蛋白サイズの再現性、特に低分子サイズ分画蛋白での再現性に問題を残す。さらに一つの分画に数種類の異なる分子サイズの蛋白を含有すること、さらに隣り合う分画に同じ分子サイズの蛋白が分かれて分離される可能性がある。今後、この問題の解決にはさらに分画数の多くて、大量粗抗原の一括処理が可能な装置による蛋白分画採取が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Tomiyama S: Th1; Mediator lymphocytes of experimental autoimmune labyrinthitis. Acta Otolaryngol (Stockh) 2001 ; 121 : 673-8.
- Watanabe K, Tomiyama S, Jinnouchi K, Yagi T: Expression of inducible nitric oxide synthase in the cochlea following immune response in the endolymphatic sac of guinea pigs. ORL 2001 ; 63 : 155-9.
- Watanabe K, Tomiyama S, Jinnouchi K, Yagi T : Apoptosis in the hydropic cochlea of guinea pigs following immune reaction of the endolymphatic sac : immunohistochemical analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2001 ; 258 : 296-9.
- 富山俊一：内耳自己免疫病 (AIED)。今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針。2002.医学書院
森山寛、岸本誠司、小林俊光、川内秀之編。印刷中

2. 学会発表

- Tomiyama S : Assessment of organ specific auto-antigen in experimental autoimmune labyrinthitis by mini whole gel eluter. 38 th Workshop on Inner ear biology (2001.9.1-4,Rome)
- 富山俊一：ミニホールゲルエリクターによる膜迷路組織分画における内耳特異的抗原性の検索
第11回日本耳科学会総会 (2001.10. 11-13,神戸)
- 富山俊一：実験的自己免疫性迷路炎モデルの開発-分離内耳蛋白の自己抗原性-
第20回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 (2002.3.7-9,米子)

G. 知的所有権の取得状況

なし

研究要旨 めまい患者の救急外来での対応について調査した結果、CT・MRIと注視眼振検査は高頻度に施行されたがその異常検出率は低く、一方、CCDカメラ下眼振観察は高率に異常所見が得られるがこの検査施行率は低く、今後必須の検査として施行すべきであると結論した。

A. 研究目的

救急診療において「めまい」を主訴とする患者は多いが、どの検査所見が診断に結びつく有効な情報に成り得るか検討した。

B. 研究方法

当院救急部へ救急搬送されためまい患者115例を対象に、診療録からめまい性状、随伴症状、眼振、画像所見などを調査した。

C. 研究結果

初期診療担当医は、脳神経外科68例、耳鼻咽喉科19例、その他28例であった。回転性めまいのみ55例、非回転性めまい36例、随伴症状あり24例（中枢神経症状15例、蝸牛症状9例）であった。注視眼振検査は92例、CT・MRI検査88例に施行され、一方、自発・誘発眼振検査は19例のみに施行された。異常検出率はCT・MRI検査11例（12.5%）、注視眼振検査39例（40%）、自発・誘発眼振検査16例（84.2%）であった。後日、耳鼻咽喉科へ紹介されCCDカメラ下で眼振を観察したところ62例中47例に眼振が観察され40名は定方向性水平回旋混合性眼振であった。

D. E. 考察・結論

初期診療においてCT・MRIと注視眼振検査は高頻度に施行されたがその異常検出率は低く診断に結びつく有効な情報を得られない症例が多数を占めている。一方、CCDカメラ下自発・誘発眼振検査では高率に異常を認め、その所見の多くは急性末梢前庭障害の可能性が高いと判断し得る定方向性水平回旋混合性眼振が認められたなど有用性は高い。しかし、実際にこの検査が施行される頻度は極めて低い状況にあり、今後、効率の良い救急医療を行うために救急室にCCDカメラなどの装置を常置し、必須の検査とすべきであると結論した。

F. 研究発表

1. 学会発表

- ・めまい患者に対する当院救急外来の現状、第59回日本めまい平衡医学会総会
- ・めまいを主訴として救急搬送された患者に対する初期診療の問題点、第48回日本耳鼻咽喉科学会東北地方部会連合学会
- ・末梢前庭障害診断における視刺激検査異常の意義－視刺激検査異常所見の変化について、第60回日本めまい平衡医学会総会

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

研究要旨 モルモット内リンパ囊に於けるカテコールアミン作働性神経線維、CGRP陽性神経線維の分布を免疫組織学的手法を用いて明らかにし、内リンパ囊が Neuroimmuno modulation の統制を受けうることを示した。

A. 研究目的

内リンパ水腫発症の鍵を握ると考えられる内リンパ囊についてその機能を明らかにする一助としてモルモット内リンパ囊に於ける神経線維の分布を明らかにする。

B. 研究方法

ハートレー系白色モルモット10匹より、内リンパ囊をS状静脈洞とともに摘出し、PLP固定EDTA脱灰後、50 μ mのバイブラトーム切片を作成し、チロシン水酸化酵素、CGRPに対する抗体を用いて免疫染色を行い、内リンパ囊に於ける神経線維分布をカメラルシダ下にトレースし明らかにした。次いで、抗ドパミン β 水酸化酵素抗体を内リンパ囊内に注入しカテコールアミン作働性神経の起源を明らかにした。

（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

モルモット内リンパ囊内には、カテコールアミン作働性神経並びにCGRP陽性神経線維の分布が確認された。s状静脈洞壁には、交感神経分布が観察され、この分岐が内リンパ囊周囲にのび上皮下に粗な網目構造を形成していた。s状静脈洞周囲ではvaricosityは不明瞭だが、内リンパ囊近くでは、内耳に分布する交感神経同様varicosityとintervaricose fiberによって特徴づけられる数珠状の形態をとるようになる。中間部と遠位部に密な分布が得られるが、近位部及び内リンパ管には分布はみられず、内耳に分布する交感神経とは独立した神経系である。内リンパ囊に分布する神経線維は血管に沿って走行するものもあるが、多くは上皮下に網状に分布する。しかし、鼻粘膜で見られるような、上皮内に神経終末が入り込む所見は観察されなかった。これら神経の起源は抗ドパミン β 水酸化酵素抗

体をトレーサーとする実験により同側の上頸神経節であることが明らかとなった。CGRP陽性神経線維も類似の分布を示した。

D. 考察

脈絡叢にも上頸神経節由来の交感神経が分布し、脳脊髄液の分泌を調整する事が知られている。内リンパ囊にも近年分泌能があることが明らかにされ、交感神経がこの調整を行っている可能性が示唆される。一方、カテコールアミンを静注すると、内リンパ囊内電位が低下する事が報告され、交感神経が内リンパ囊内のイオンの流れを規定することも示唆されている。以上より内リンパ囊における交感神経並びにCGRP陽性神経の分布は、内リンパ囊の機能がホルモン、生理活性物質の他、神経作働因子によっても制御されていることを示唆し、内リンパ囊に於ける neuroimmuno modulationの詳細を解明することにより内耳の病態解明に新たな局面が開かれる可能性が示唆された。

E. 結論

モルモット内リンパ囊に同側の上頸神経節由来の交感神経、CGRP陽性神経が分布しており、内リンパ囊も神経の制御下にあることが明らかにされた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・K Hozawa, JZ Hua. Is cholesteatoma a cytokine disease? In Vitro model of cholesteatoma. Recent advances in otitis media ed. T Takasaka et al Monduzzi Editore 453-457,2002
- ・M Ishidoya, K Hozawa. Risk Factors of Otitis Media in Cleft Palate Patients. Recent advances in otitis media ed. T Takasaka et al Monduzzi Editore 125-129,2002

- M Suetake, K Hozawa. Prevalence of antimicrobial resistance in otitis media. Recent advances in otitis media ed. T Takasaka et al Monduzzi Editore 165-169,2002
- S Kakehata, K Hozawa. Endoscopy of retraction pockets. Recent advances in otitis media ed. T Takasaka et al Monduzzi Editore 475-479,2002
- 朴沢孝治 小児滲出性中耳炎に対するEvidence Basedマクロライド療法。日本化学療法誌 in press, 2002

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌（平成13年度）

番号	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
1	Watanabe K, Tomiyama S, Jinnouchi K, Yagi T	Expression of inducible nitric oxide synthase in the cochlea following immune response in the endolymphatic sac of guinea pigs.	ORL	63	258-9	2001
2	Watanabe K, Tomiyama S, Jinnouchi K, Yagi T	Apoptosis in the hydropic cochlea of guinea pigs following immune reaction of the endolymphatic sac: immunohistochemical analysis.	Eur Arch Otorhinolaryngol	258	296-299	2001
3	Ikesono T, Pawankar R, Yagi T, Omori A, Ichinose S	Identification of the protein product of the Coch hereditary deafness gene - as the major component of bovine inner ear protein.	Bioch Bioph Acta	1535	258-265	2001
4	Kamura E, Yagi T	Three-dimensional analysis of eye movements during off vertical axis rotation in patients with unilateral labyrinthine loss.	Acta Otolaryngol	121	225-228	2001
5	八木聰明	前庭機能異常調査研究班—メニエール病・遅発性内リンパ水腫	医療	55	396-398	2001
6	八木聰明	メニエール病	日本臨床	60増1	670-677	2002
7	伊藤壽一	聴覚系の再生	耳鼻臨床	94	1-7	2001
8	Ito J, Murata M, Kawaguchi S	Regeneration and recovery of the hearing function of central auditory pathway by transplants of embryonic brain tissue in adult rats.	Exp Neurol	169	30-35	2001
9	Ito J, Kojima K, Takahashi M, Kawaguchi S	Survival of neural stem cells in the inner ear.	Acta Otolaryngol	121	140-142	2001
10	Kubo T, Yamamoto K, Iwaki T, Doi K, Tamura M.	Different forms of dizziness occurring after cochlear implant.	Eur Arch Otorhinolaryngol	258	9 12	2001
11	久保武	めまい疾患の概要	脳21	4	41-44	2001
12	布施倫香, 土井勝美, 松代直樹, 川島 貴之, 澤田亜也子, 日比野浩, 久保武	非症候性感音難聴における遺伝子解析-GJB2遺伝子スクリーニング法の開発	耳鼻臨床	94	649-656	2001
13	Matsushiro N, Doi K, Fuse Y, Nagai K, Yamamoto K, Iwaki T, Kawashima T, Sawada A, Hibino H, Kubo T	Successful cochlear implantation in prelingual profound deafness resulting from the common 233delC mutation of the GJB2 gene in the Japanese.	Laryngoscope	112	255-261	2002
14	石田克紀, 飯田政弘, 高橋正紘, 山下裕司	メニエール病と行動特性.	耳鼻臨床	94	11-15	2001
15	菅原一真, 山下裕司, 下郡博明, 池田卓生, 橋本 誠, 奥田 剛, 高橋正紘	職場にストレス源をもつメニエール病例.	Equilibrium Res	60	211-216	2001