

【参考文献】

- 1) 水越鉄理ほか：メニエール病の疫学－本邦の調査研究を中心に－ Equilibrium Res 1997；56：219-33.
- 2) 山下裕司ほか：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 1997；57：428-34.
- 3) 山下裕司ほか：メニエール病とタイプA行動特性. 耳鼻臨床1997；90：1209-13.
- 4) Takahashi M et al：Analysis of lifestyle and behavioral characteristics in Meniere’s patients and a control population. Acta Otolaryngol 2001；121：254-6.
- 5) 高橋正紘ほか：メニエール病の生活指導. 耳鼻咽喉科診療プラクティス. EBMに基づくめまいの診断と治療. 文光堂、東京、2001, pp134-8.
- 6) 高橋正紘：メニエール病の謎. 耳鼻臨床2002；95：210-1.

表 1 30歳未満の内リンパ水腫患者19名の内訳

| 症例 | 年齢 | 性 | 疾患 | 行動特性 | 発症要因 |
|----|-----|----|----------|------|-----------|
| 1 | 15歳 | 女性 | 低音障害感音難聴 | 21点 | 受験・睡眠不足 |
| 2 | 19歳 | 女性 | メニエール病 | 20点 | 睡眠不足 |
| 3 | 19歳 | 女性 | 低音障害感音難聴 | 22点 | 看護実習・睡眠不足 |
| 4 | 20歳 | 女性 | メニエール病 | 28点 | 老人施設の実習 |
| 5 | 22歳 | 女性 | 低音障害感音難聴 | 38点 | 多忙 |
| 6 | 22歳 | 男性 | 低音障害感音難聴 | 35点 | 徹夜・過労 |
| 7 | 23歳 | 男性 | メニエール病 | 33点 | 職場ストレス |
| 8 | 23歳 | 女性 | メニエール病 | 23点 | 多忙・職場ストレス |
| 9 | 24歳 | 女性 | メニエール病 | 27点 | 過労・睡眠不足 |
| 10 | 24歳 | 女性 | メニエール病 | 22点 | 試験勉強・睡眠不足 |
| 11 | 24歳 | 女性 | メニエール病 | 19点 | 義母のストレス |
| 12 | 27歳 | 女性 | メニエール病 | 6点 | 多忙（看護婦） |
| 13 | 27歳 | 女性 | メニエール病 | 11点 | 育児・多忙 |
| 14 | 28歳 | 男性 | 低音障害感音難聴 | 13点 | 過労・睡眠不足 |
| 15 | 28歳 | 女性 | 低音障害感音難聴 | 25点 | 出産後・睡眠不足 |
| 16 | 29歳 | 男性 | 低音障害感音難聴 | 28点 | 配転・多忙 |
| 17 | 29歳 | 男性 | 低音障害感音難聴 | 24点 | 家族事故入院 |
| 18 | 29歳 | 男性 | メニエール病 | 23点 | 多忙・昇進 |
| 19 | 29歳 | 男性 | メニエール病 | 19点 | 多忙 |

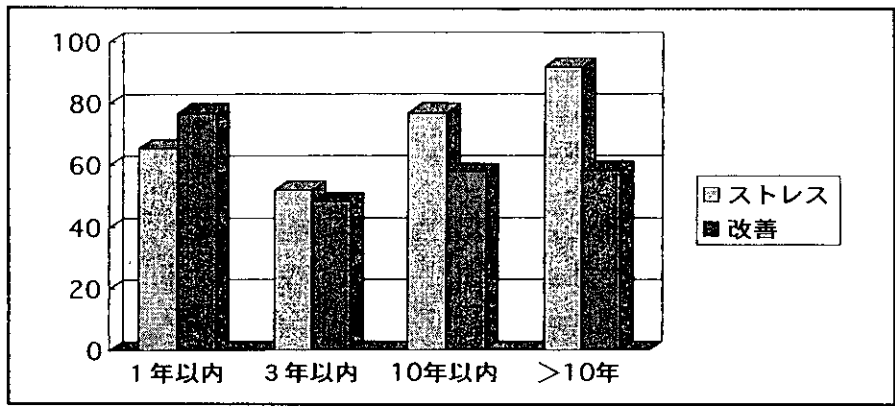


図1 ストレスの関わりと気分転換で改善・消失した割合% (n=91)

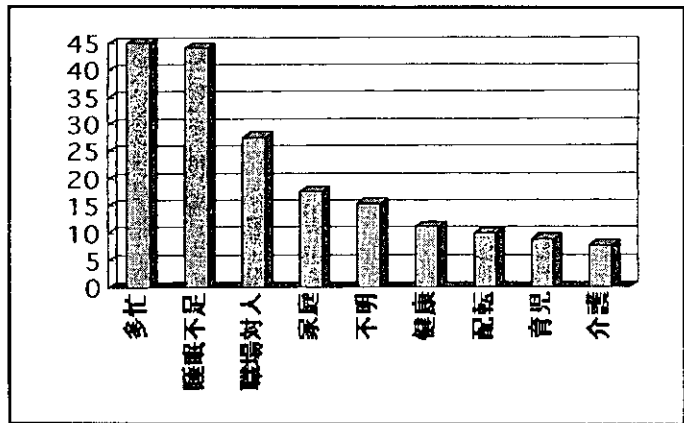


図2 発症誘因の頻度% (n=91)

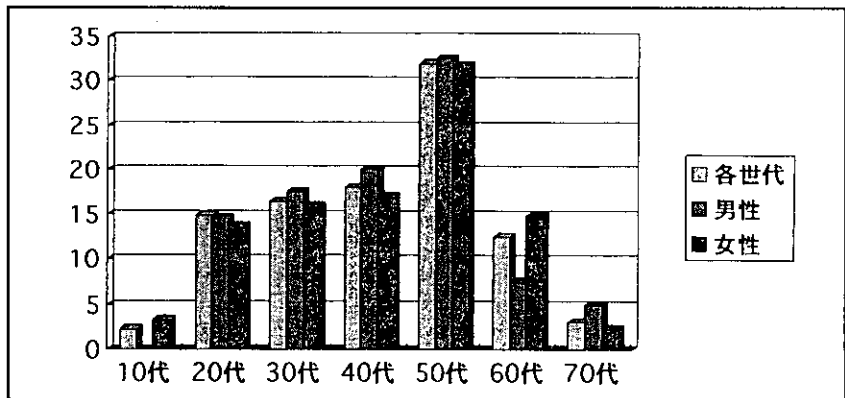


図3 男女の年齢分布の実数
各年代の占める割合 (n=128)

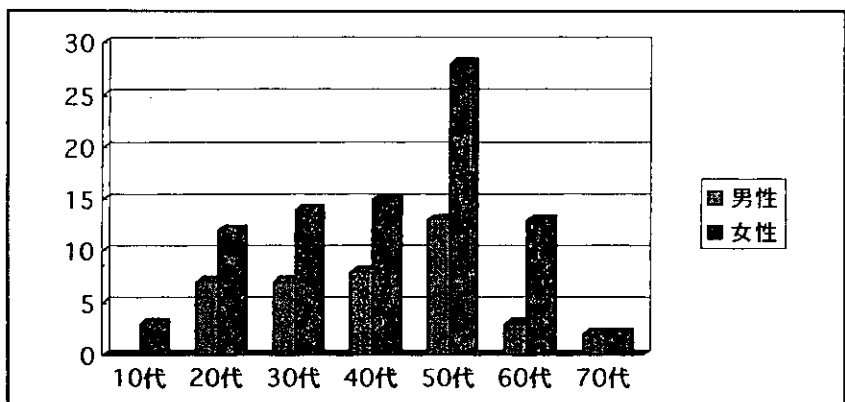


図4 各年代の占める割合%
男女の内訳 (n=128)

11. 一般勤労者と内リンパ水腫患者のライフスタイル・アンケートの比較

高橋正紘、大貫純一、小田桐恭子
山下裕司、菅原一真（山口大学 耳鼻咽喉科）

[Abstract]

Questionnaire analysis in a control population and patients with endolymphatic hydrops

Junichi Ohnuki (1), Masahiro Takahashi (1), Kyoko Odagiri (1), Hiroshi Yamashita (2), Kazuma Sugawara (2)

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

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

[Purpose] The aim of this study was to compare behavioral characteristics and means of relaxation between a control group and patients with endolymphatic hydrops. [Methods] We analyzed 24 items of behavioral characteristics and 11 items of means of relaxation in 3410 cases of the control group and 127 patients. Behavioral characteristics consist of 14 items of Type A, 5 items of self-restraint and 5 items of escape. Answers were either no (score 0), sometimes yes (1), positively yes (2). Means of relaxation was answered by yes or no. [Results] Items of high scores in behavioral characteristics somewhat differed between both groups. However, the following items were commonly and frequently found: “easily irritated or touchy”, “uneasy when you take a break”, “always chased by time” (Type A), “anxious about what other people think”, “worried before you do something” and “reproach others when you get into trouble” (self-restraint and escape). Regarding means of relaxation, symptoms incidental to anxiety were stronger in people who were “appraised by your colleagues” than people who were not. Furthermore, the patient group more frequently “enjoyed the company of good friends”, “were appraised by your colleagues” and “enjoyed the pleasure of a happy home life”. The patient group did not “have hobbies”, “enjoy sports” or have the pleasure of dining or drinking” so much as the control group. [Conclusion] The present study supports our hypothesis, i.e., internal stress = situational factors × behavioral characteristics ÷ relaxation. Since daily anxiety is remarkably influenced by behavioral characteristics, stress-related behaviors may be deeply related to onset and aggravation of the disease. Preventive care must be considered from a viewpoint of psychosomatic medicine.

[はじめに]

我々は数年来、多数の勤労者群とメニエール病患者に対しライフスタイルのアンケート調査を実施してきた^{1)~4)}。この結果、タイプA、自己抑制、逃避の行動特性の総合点数、身体症状の点数が患者群で勤労者群よりも有意に高いことが判明した。さらに勤労者群で行動特性、ストレス源、身体症状は相互に高く相関していた^{3)~4)}。これらより、ある種の行動特性傾向が環境要因とあいまって内的ストレスを生み、これがADHなどストレスホルモンを介して、内リンパ水腫はじめ種々の身体症状を来すと、と推測される。今回は行動特性24項目と気分転換手段11項目のうち、どの項目が身体症状と関係が深いかを調べた。さらに、これらの項目で勤労者群と患者群で異なるのはどれかを調査した。睡眠時間では両群で有意差のない結果が出ているが、不足を感じている割合を両群で比較した。

[対象と方法]

アンケート調査を実施した一般勤労者群3,410名と、問診とオーディオグラムから診断された内リンパ水腫患者群127名を対象とした。行動特性24項目はタイプA14項目、自己抑制5項目、逃避5項目から成り、そ

うでない、まあまあそうである、おおいにそうである（各0、1、2点）の3段階評価である。気分転換手段11項目は該当するか否かで評価した。身体症状（不定愁訴）は耳症状（つまった感じや耳鳴り）、消化器症状（胃がキリキリしたり下痢）、めまいや立ちくらみ、目の乾燥感、循環器症状など（動機、息切れ、発汗）をない、ときどきある、しばしばあるの3段階で評価した。睡眠不足の有無は、ライフスタイルの一般項目の中の「日常、いちばん不足を感じるのは」で睡眠に○を付けた人の割合を、両群で比較した。

[結果]

勤労者群の行動特性項目で、そうではないと大いにそうであると答えた集団の間で、身体症状の点数に大きな差があるのは、周囲の目が気になる（項目15）、気性が激しい（1）、人前で緊張しやすい（16）、時間に追われる感じがする（11）、取りかかる前にいろいろ心配する（23）（図1）。身体症状の差が小さいのは、自分の意見を通そうとする（5）、仕事その他に熱中しやすい（8）、徹底的にやらないと気がすまない（7）、歩くのや食べるのが速い（12）、他人と競争する気持を持ちやすい（3）。

患者群が勤労者群よりも明らかに点数の高い行動特性項目は、徹底的にやらないと気がすまない（項目7）、いろいろ心配する方である（23）、イライラしたり怒りやすい（4）、仕事その他に熱中しやすい（8）、何もやらないと気持が落ち着かない（13）（図2）。差の小さな項目は、自分の意見を通そうとする（5）、辛いことがあると避けようとする（20）、人の意見に合わせる（17）、歩くのや食べるのが速い（12）、憂さを晴らす方である（24）など。

勤労者群の身体症状と患者群に共に関係の深いタイプA項目は、イライラしたり怒りやすい（4）、何もしないと落ち着かない（13）、時間に追われる感じがする（11）。関係の薄い項目は歩くのや食べるのが速い（12）、意見を通そうとする（5）、他人と競争する気持を持ちやすい（3）。自己抑制や逃避項目で関係の深い項目は、周囲の目が気になる（15）、いろいろ心配する方である（23）、他人のせいにしがちである（21）など。関係の薄い項目は、人の意見に合わせる（17）、憂さを晴らす方である（24）。

身体症状を緩和すると思われる気分転換手段項目で、周囲に自分を評価してくれる人がいる（項目5）と答えた勤労者の方が、該当せずの人々よりも身体症状が明らかに強かった（図3）。患者群が勤労者群より少ない項目はスポーツで汗を流す（項目2）、趣味を実践している（1）、酒や食事を楽しむ機会が多い（11）（図4）。患者群に多く見られた項目は、気のおけない友人がいる（4）、周囲に自分を評価してくれる人がいる（5）、家族とのだんらんがある（6）。睡眠時間は両群ともに平均6.3-6.4時間と差がないが（図5）、睡眠不足の訴えは勤労者群の23%に対し患者群は28%と割合が高かった（図6）。

[考察・結論]

身体症状の点数の高い勤労者が高い点数を示した行動特性項目と、患者群が勤労者群よりも明らかに高い点数を示した行動特性項目は少し異なっていた。しかし、両群に共に割合の比較的高い行動特性項目として、心に余裕がない、時間的に余裕のない行動特性項目や、他人の評価を気にする項目が含まれていた。一見、ストレス緩和因子と思われる、周囲に自分を評価してくれる人がいるは、勤労者群の身体症状の弱い人々よりも強い人々に、勤労者群よりも患者群により大きな割合で見られた。患者群はさらに気のおけない友人がいる、家族とのだんらんがあるの項目が高かった。

ここに挙げた項目は良い子行動や、他人の評価を重視する内容である。気分転換手段11項目の該当数では、勤労者群と患者群で大きな差はなかった。この理由として、11項目のうち5項目がこれらに該当したためと考えられる。予想に反して、これらの項目はストレスの緩和ではなく、むしろ増悪因子であると言える。文学においても、他人に評価を託す行動が有害であることが示されている。「他人の笑顔という空中に希望の楼閣を築くものは、マストに上った酔っ払いの水夫と変りはせぬ。眉の動き一つで揺れに揺れ、いつてっぺんから海底のどん底に振り落とされるかしたるものではない」（リチャード三世）。

一方、汗を流す、趣味を実践する、会食を楽しむなど、肉体活動や楽しみはストレス対策として有効なことが実証された。発症や増悪要因として最多の睡眠不足は、実時間では差がなかったが、今回の調査で不足

感の割合が患者群で高いことが裏づけられた。我々が仮説として設けた「ストレスの大きさ」＝「環境要因」×「行動特性」÷「ストレス緩和因子」はおおむね妥当であった。しかし、行動特性が環境要因をも作るという点で、発症には前者がより重要と言える。

【参考文献】

- 1) 水越鉄理ほか：メニエール病の疫学－本邦の調査研究を中心に－. Equilibrium Res1997；56：219-33.
- 1) 山下裕司ほか：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 1997；57：428-34.
- 2) 山下裕司ほか：メニエール病とタイプA行動特性. 耳鼻臨床1997；90：1209-13.
- 3) Takahashi M et al：Analysis of lifestyle and behavioral characteristics in Meniere’s patients and a control population. Acta Otolaryngol 2001；121：254-6.
- 4) 高橋正紘ほか：メニエール病の生活指導. 耳鼻咽喉科診療プラクティス. EBMに基づくめまいの診断と治療. 文光堂、東京、2001, pp134-8.
- 6) 高橋正紘：メニエール病の謎. 耳鼻臨床2002；95：210-1.

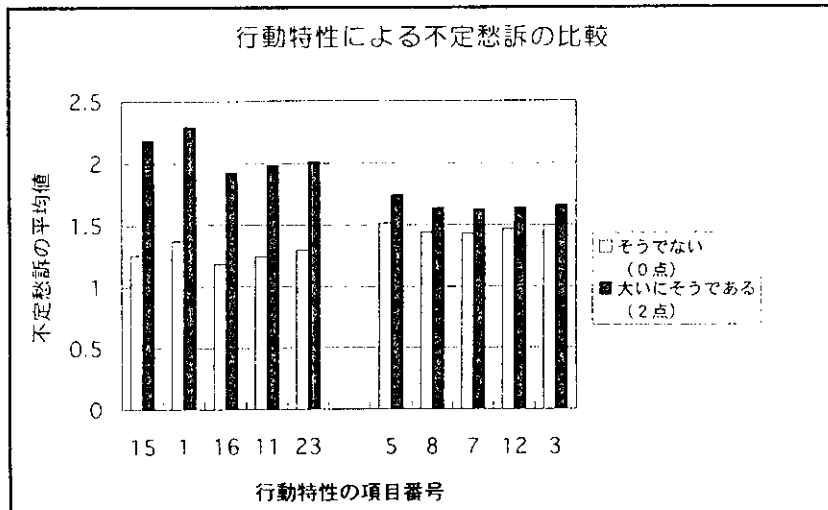


図1 行動特性項目別の身体症状（不定愁訴）点数の比較

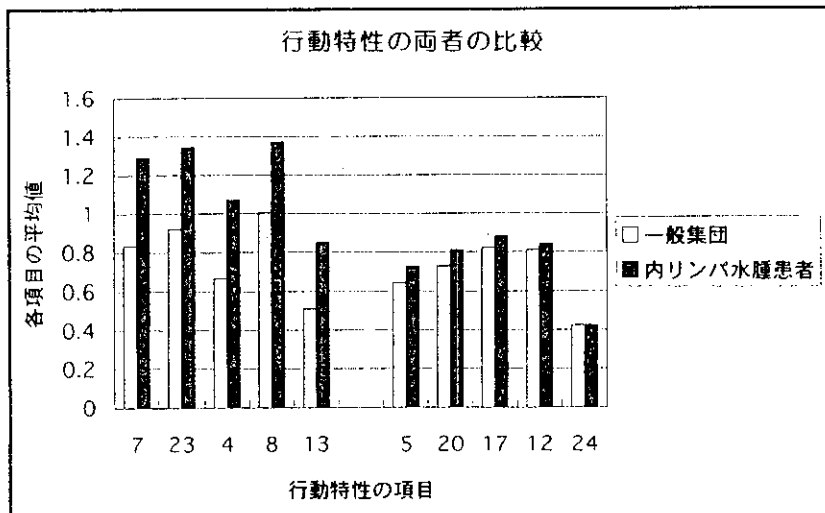


図2 行動特性項目別の一般集団と患者群の比較

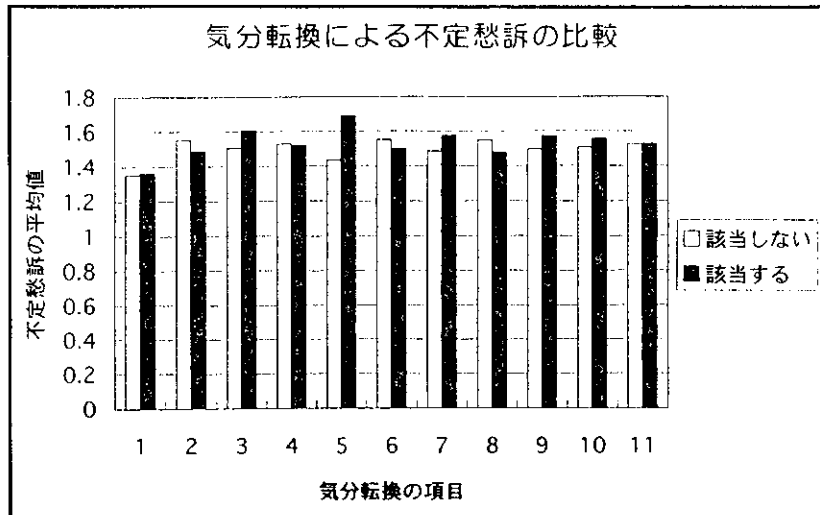


図3 気分転換手段項目別の身体症状（不定愁訴）点数の比較

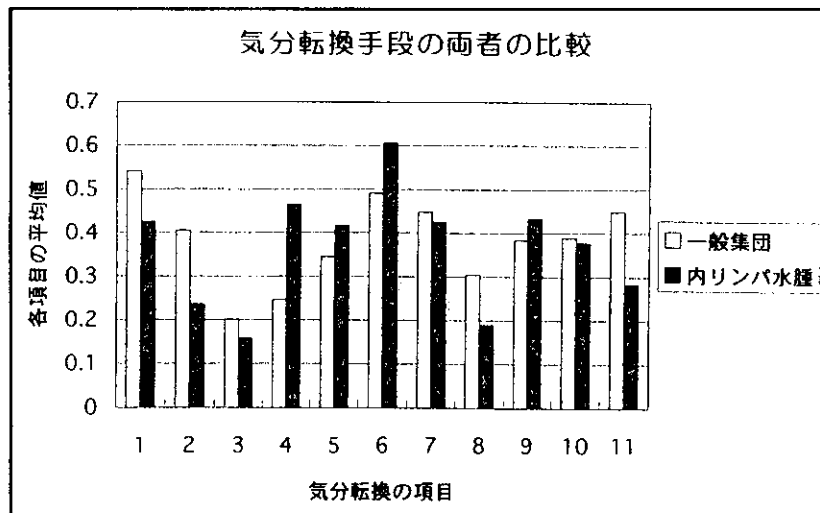


図4 気分転換手段項目点数（満点は1点）の一般集団と患者群の比較

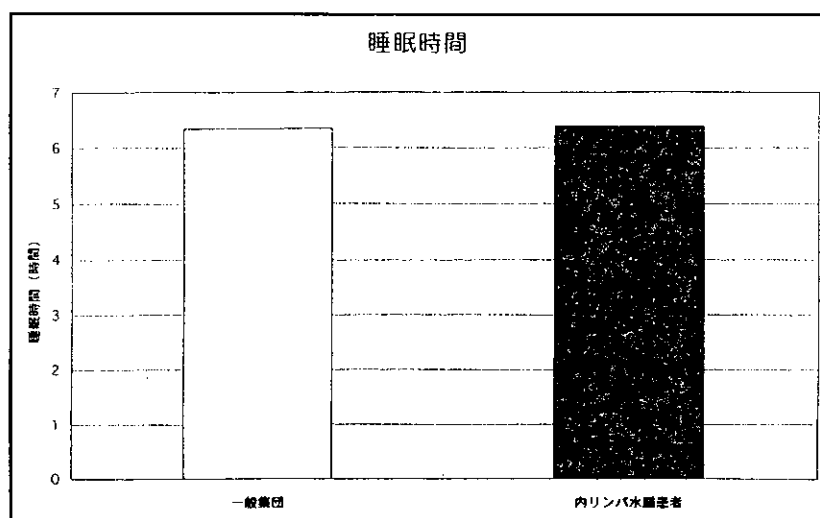


図5 睡眠時間の一般集団と患者群の比較

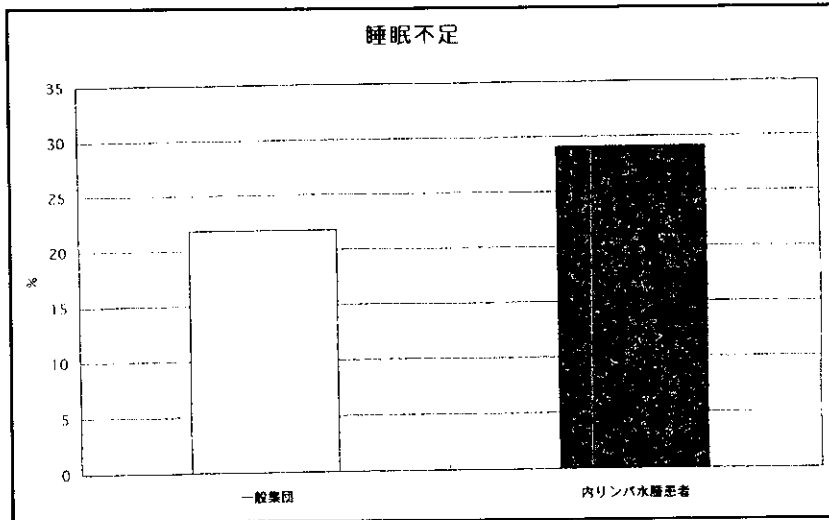


図6 睡眠不足の一般集団と患者群の比較

12. コリオリ刺激下の起立トレーニング

高橋正紘

大谷 恵、石橋和也、石井秀明、小林 修（東海大学 工学部航空宇宙学科）

[Abstract]

Improvement of stance stability under repetitive Coriolis stimulations

Masahiro Takahashi (1), Megumi Ohtani (2), Kazuya Ishibashi (2), Hideaki Ishii (2), Osamu Kobayashi (2)

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

Department of Astronautics & Aeronautics, Tokai University School of Engineering (2)

[Purpose] The aim of this study was to investigate adaptation to Coriolis stimulation.

[Methods] We stimulated 20 healthy volunteers for 9 days with or without vision. They stood on a rotating platform and at 1-min intervals tilted the head forward and returned it upright. We determined the initial maximum rotation speed for successful stance in each individual and gave 20-min-long stimulation at that speed on the day 1. Starting with the second day, rotation speed was increased by 20 deg/s each day until up to a maximum of 200 deg/s. [Results] Mean maximum speeds on the first and ninth days were 84 and 193 deg/s in the vision group and 57 and 186 deg/s in the non-vision group. Except for the first 3 days, the groups did not differ significantly. Training effect was maintained at lateral head tilting but it was not found under reversed rotation. [Conclusion] The present study suggests that inertial inputs at Coriolis stimulation were canceled by a vector of rotating space, which was developed by repetitive Coriolis stimulation.

[はじめに]

回転起立台に足を揃えて起立し、回転中に頭部を傾斜すると（コリオリ刺激）、遮眼では奇妙な感覚と揺らぎが起こる。一方、裸眼で周囲の見える状態で同じ動作をしても、これらの現象はほとんど観察されない¹⁾。昨年度は、この現象がどこまで成立するかを、健康被験者19名を対象に回転速度を上げて調べた。この結果、50度/秒で見られる裸眼と遮眼の違いは、70度/秒以上では有意の差を示さなかった²⁾。今回は、刺激の反復ならびに視覚の有無が、コリオリ刺激下の起立にどのような影響を与えるかを調べるために、以下の実験を行った。

[対象と方法]

予め学内の倫理委員会に実験計画を提出し、承認を得た後にボランティアを募り、実験を開始した。対象は健康な若年男女20名である。10名ずつの2群に分け、裸眼群と閉眼群とした。実験はコンピュータ回転椅子を改造した回転起立台を用い、常に右回転として各群連日11日間行った（図1）。被験者は起立台中心に両足を3 cm離して起立し、腕を組み、毎秒4度/秒の割合で加速あるいは減速された。回転開始1分後に所定の回転速度で頭部を直立から45度前屈し、その状態を1分保った後、再び直立頭位とした。足の踏み変えや移動があれば、起立不成功と判定した。起立上限速度の測定では50度/秒からこの刺激を与え、起立可能であれば20度/秒ずつ速度を速めて、200度/秒までの起立可能な上限速度を求めた。トレーニングでは同一速度で20分間、直立、前屈、直立、前屈を反復し、中間で1分の休憩を設けた。

第1日はそれぞれの視覚条件（裸眼か閉眼）で、50度/秒から起立上限速度を測定した後、この速度で20分間の反復刺激を与えた。第2日からは、前日より20度/秒速い回転速度（最終日のみ190→200度/秒）で刺激を反復した。もし起立不成功であれば、前日の回転速度を反復した。200度/秒に達するまで最

長9日間刺激を反復し、第10日には裸眼群は閉眼で、閉眼群は裸眼で、起立上限速度を測定した。第11日にはそれぞれの視覚条件で、回転方向を逆転（左回転）して起立上限速度を測定した。なお、第8日までに200度/秒に達した被験者は、右回転方向で前屈の代わりに頭部の側方傾斜（右方、左法）でも、起立上限速度を測定した。トレーニング期間中は不快症状をGraybiel's scoreを用いて定量的に評価した。

[結果]

第1日の起立成功率（起立成功者数/10名×100）は50、70、90、110、130、150度/秒で、裸眼群は100、80、60、20、10、0%、閉眼群は70、40、10、0%と明らかに相違していた（図2）。しかしトレーニング第9日の150、170、190、200度/秒の起立成功率は、裸眼で100、90、90、70%、閉眼で100、90、60、60%と大きな違いを認めなかった。第1日と第9日の回転速度の平均値は、裸眼群で84±25度/秒と193±16度/秒、閉眼群で57±17度/秒と186±19度/秒であった（図3）。両群の起立上限速度は初めの3日間は有意差を示したが、以降は示さなかった。視覚条件を変えた第10日は、閉眼群は裸眼で有意の変化を示さず、裸眼群は閉眼で有意の低下を示した（図3）。

第11日の回転方向の逆転では、裸眼群、閉眼群共に第9日に比べ起立は著しく悪化し、上限速度はそれぞれ83±28度/秒、47±25度/秒であった（図3）。これらの値はトレーニング前の起立上限速度に近似していた。裸眼群4名と閉眼群4名では、頭部の側方傾斜における上限速度が調べられた。いずれの群も前屈の上限速度と明らかな差を示さず、8名を1群とみなすと第9日の前屈の値と有意差を示さなかった。Graybiel's scoreは日毎の変動や個体差が著しく大きかった（図4）。平均値は閉眼群よりも裸眼群の大きい傾向が見られたが、有意差はなかった。

[考察・結論]

今回の実験は極めて明解な結果であった。

1) 連日20分間のコリオリ刺激の反復は起立上限速度を急速に向上させ、200度/秒で起立可能となった。2) トレーニング効果に視覚は全く影響しなかった。3) 回転空間における起立向上は回転方向に厳密に依存していた。4) コリオリ刺激下の適応は頭部の移動方向とは無関係であった。5) 不快症状は閉眼よりも裸眼で強い傾向が見られた。トレーニング中の連日の起立上限速度の勾配から、実際の起立上限速度は200度/秒を遥かに上回ると推測される。200度/秒のコリオリ刺激中の慣性入力（三半規管の刺激の大きさ）は50度/秒の4倍に上る。このように大きな慣性入力に打ち勝って、起立を可能にする仕組みはどのようなものだろうか。

まず裸眼群と閉眼群の間でトレーニング効果に差がないことから、適応に視覚は必要とされない、つまり外界の静止空間情報は無関係と言える。第二に、起立能力の向上は回転方向に厳密に依存し、頭部の移動方向と無関係なことから、適応は特定方向の揺らぎに対してではなく、一定方向の回転空間に対して起こったと言える。これらの性質を従来から我々が提唱しているベクトル理論に適用してみた。この理論は、低速回転の裸眼と遮（閉）眼の違い（感覚、眼振、揺らぎ）を、脳内に外界ベクトルを想定することで単純に説明できた（図6）。裸眼では静止外界ベクトルが頭部内で台と逆方法に回転し、頭部の傾斜時にこの傾斜したベクトルが慣性入力ベクトルと合成され、外界ベクトルが影響されない。遮眼では外界ベクトルが再現されていないので、慣性入力ベクトルが主観的な外界を支配する。

今回の回転空間への適応をベクトルで表すと、トレーニングの過程で慣性入力ベクトル $\phi \Delta \omega$ の影響を減少させる仕組みが必要である。可能性としては $\phi \Delta \omega$ を限りなく縮小させるか、 $\phi \Delta \omega$ を打消すためのベクトル $\psi \Delta \omega$ を脳内に惹起させるか、の二通りを仮定できる。前者は慣性入力に事実上制限がない今回の結果（起立上限速度は200度/秒を遥かに超える）を説明することが難しい。後者では、頭部傾斜時に $\psi \Delta \omega$ を生むために、傾斜前に脳内に台と同方向の回転ベクトル $\psi \omega$ が再現されている必要がある。

右回転中に脳内を右回転するベクトル $\psi \omega$ があれば、頭部傾斜で耳石入力が $\psi \omega$ を $\psi \omega$ に変え、その際誘発される加速度ベクトル $\psi \psi \Delta \omega$ が慣性入力 $\phi \Delta \omega$ を打消す。この $\psi \Delta \omega$ と $\phi \Delta \omega$ の関係は、頭部傾斜

時のコリオリ刺激 $\Delta\omega$ と慣性入力 $\phi\Delta\omega$ の関係に等しい。この仮定的な適応に必要な ϕ の再現には、静止外界が入力される必要はなく、回転の方向と速度が必要である。これらの情報は、トレーニング中の台の加速や減速、頭部傾斜時のコリオリ刺激の反復中に学習され得るであろう。本来、静止外界を表現するためのベクトルが回転移動空間を表現するために、刺激の反復が必要なのである。

[参考文献]

- 10) Watanuki K et al : Perception of surrounding space controls posture, gaze, sensation during Coriolis stimulation. Aviat Space Environ Med 2000 ; 71 : 381-7.
- 11) Hitouji K et al : Spatial reference and standing posture during high-speed Coriolis stimulation. Aviat Space Environ Med 2002 ; in press.



図 1 回転台起立装置

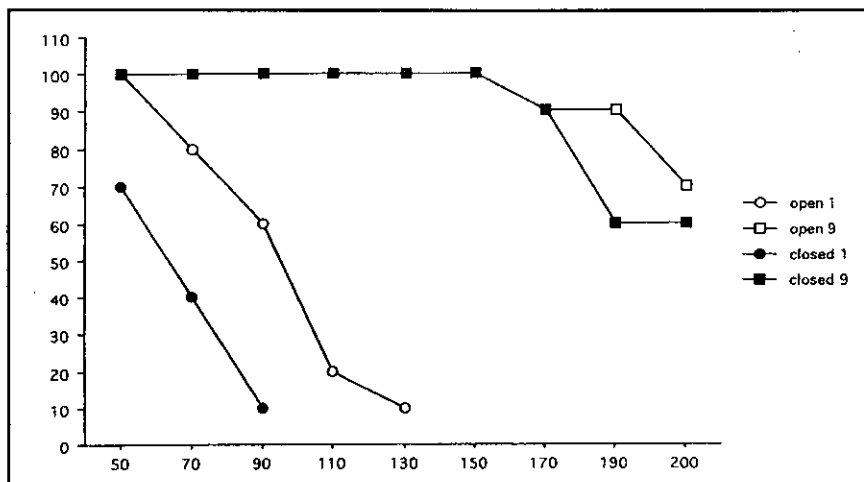


図 2 1日目と9日目の回転速度(横軸)別の起立成功率(縦軸%)

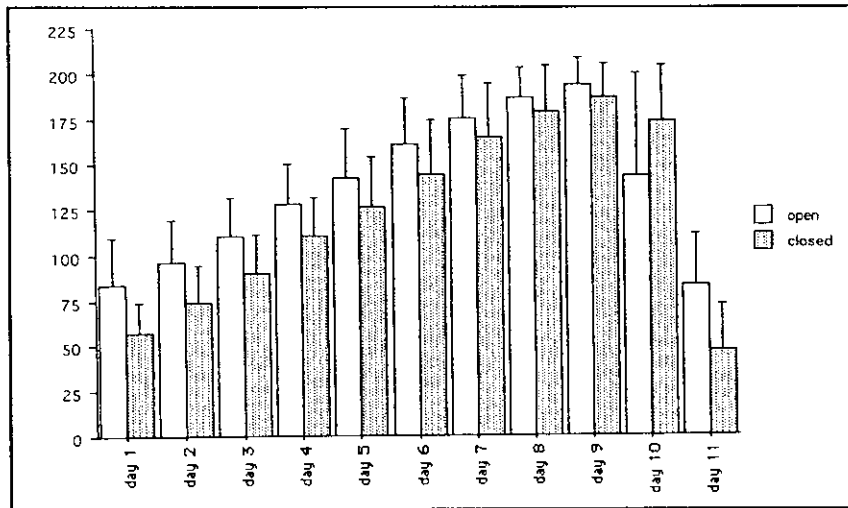


図3 各検査日（横軸）における裸眼と閉眼の起立上限速度の平均値とSD（縦軸）

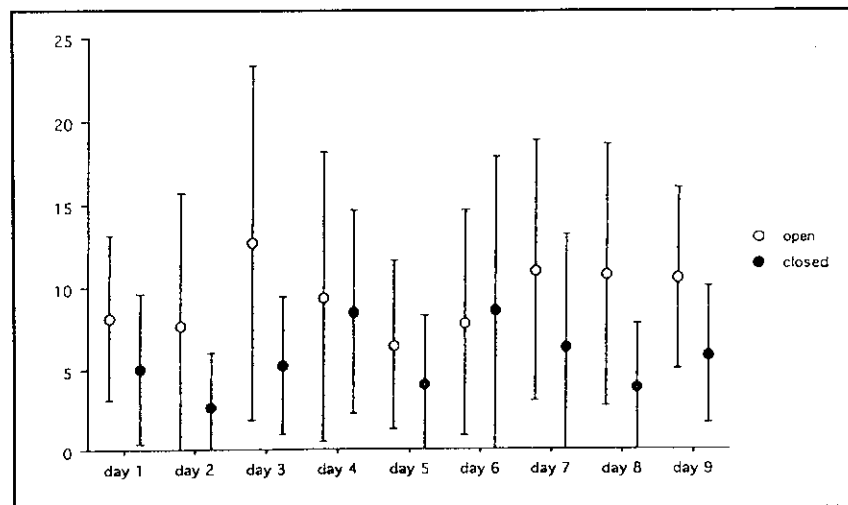


図4 各検査日（横軸）における裸眼と閉眼のGraybiel's scoreの平均値とSD（縦軸）

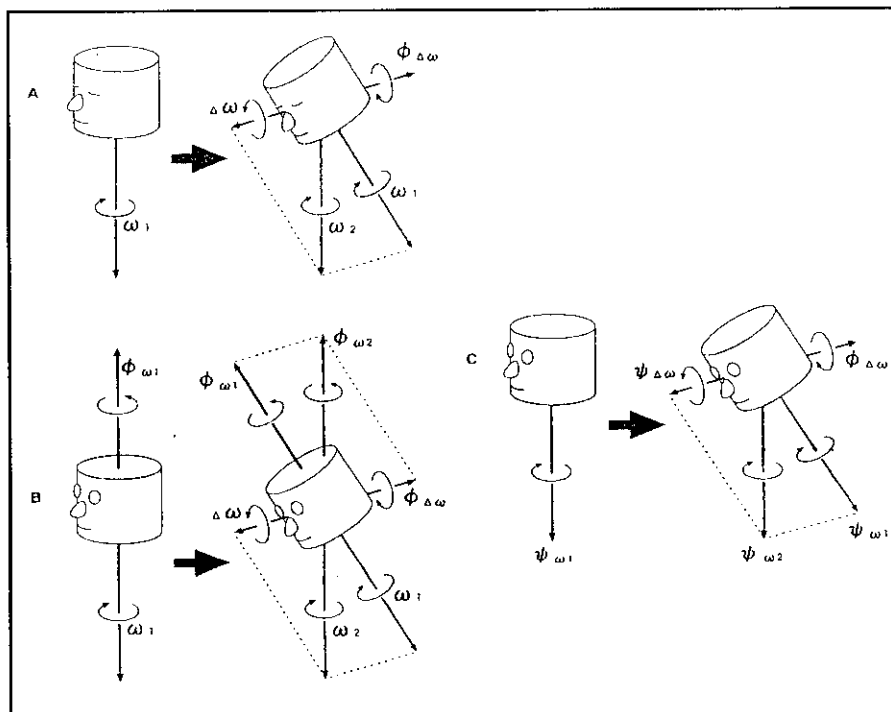


図5 コリオリ刺激適応のベクトル理論図

13. 前庭器障害とNO

工田昌也、夜陣紘治

[Abstract]

Nitric oxide and vestibular disorders

Masaya Takumida, Koji Yajin

Department of Otolaryngology, Hiroshima University, School of Medicine

[Purpose] In order to find a way to develop the new treatment for vestibular disorders, the efficacy of free radical scavenger, BDNF and leupeptin were investigated. [Method] Gentamicin (GM) induced production of reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) in the vestibular end organ was investigated by using DAF-2DA and DHTMRos. The effect of L-NAME, D-methionine, BDNF and/or leupeptin on the GM ototoxicity was investigated by using in vitro LIVE/DEAD system. [Results] The vestibular sensory cells produced both NO and ROS after exposure to GM. A non-specific inhibitor for NOS (L-NAME) inhibited the production of NO and did not show any influence to the production of ROS. In contrast, a radical scavenger (D-methionine) or neurotrophine (BDNF) suppressed the production of ROS resulting in a stimulation of NO production. A calpain inhibitor (leupeptin) did not show any influence to the production of both NO and ROS. By using LIVE/DEAD system, L-NAME, D-methionine, BDNF or leupeptin could attenuate the inner ear damage caused by GM. Combined therapy of L-NAME+BDNF, D-methionine+BDNF or L-NAME+leupeptin showed significantly stronger effect for the prevention of inner ear damage. However, Combined therapy of L-NAME+D-methionine or BDNF+leupeptin did not show any synergistic action. [Conclusion] These findings imply that both NO and ROS may play an important role for the vestibular disorders. Free-radical scavengers, BDNF and leupeptin can be used not only for the prevention but also for the treatment of inner ear disorders. Combined therapy with both free radical scavengers and BDNF or leupeptin could bring additional effect for the treatment of inner ear disorders.

[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タコイドとして、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。生理的に低濃度で産生されるNOは、神経伝達や血流調節に関わる重要な生理学的メディエーターとして機能している。しかしながら、一方でNOが多量にかつ持続的に産生された場合、もう一つの主要なフリーラジカルであるスーパーオキシドと相互に作用し、NOそのものでは認められない多彩な病態生理学的特性を示すことが明らかにされている。特にNOとスーパーオキシドはすみやかに反応し、より反応性に富むパーオキシナイトライトが生じ、これが各種疾患病態や炎症反応のメディエーターとして作用している¹⁻³⁾。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4-6)。一方、各種病態下では内耳に誘導型のNOS II が発現し、大量のNOが産生され、内耳障害性に働くことを我々はすでに各種病態モデルを用いて確認した^{6, 7)}。これらの結果をもとにして我々はフリーラジカルの産生の抑制、消去により内耳障害が予防できる可能性を明らかにしてきた。これらに加えて、近年、ニューロトロフィンが内耳障害の予防・治療に役立つことが報告されている⁸⁾。これまでの内耳障害の予防に関する研究から各種薬剤を使用した内耳障害の予防には i) 薬剤の選択・スクリーニング、ii) 薬剤の併用効果、iii) 一旦生じた障害に対する効果 (治療効果)

など、解決すべき事柄が認められる。今回はこれらの点の中で、特に薬剤の選択・スクリーニング、併用効果について、ゲンタマイシン(GM)による実験的內耳障害モデルを用いて*in vitro*での検討を行った。

【対象と方法】

1) 薬剤の選択・スクリーニング

薬剤の選択・スクリーニングに関しては前庭器でのNO、活性酸素種 (ROS) の産生を指標にした。プライエル反射正常の成熟、有色モルモット (体重250-300g) をネンブタールによる深麻酔下に断頭、末梢前庭器を摘出し、一部は機械的方法により単離有毛細胞を作製した。摘出卵形囊、半規管ならびに単離有毛細胞は、 $10\ \mu\text{M}$ DAF-2DA、 $20\ \mu\text{M}$ DihTMRosにより20分間のloadingを行い、 $1\ \text{mM}$ GMの負荷によるNO、ROSの産生を検討した。加えて $100\ \mu\text{M}$ L-NAME、 $50\ \text{mM}$ D-methionine、 $10\ \text{ng/ml}$ BDNF、 $1\ \text{mM}$ leupeptinによるNO、ROSの産生の抑制能を検討した⁹⁾。

2) 薬剤の併用効果

薬剤の併用効果の検討にはGMによる感覚細胞死を指標にした。摘出卵形囊、半規管、単離有毛細胞を用い、HBSS中にて培養を行い、LIVE/DEAD systemを使用し感覚細胞の生存率の検討を行った。薬剤による障害には $2\ \text{mg/ml}$ GMを使用し、 $100\ \mu\text{M}$ L-NAME、 $50\ \text{mM}$ D-methionine、 $10\ \text{ng/ml}$ BDNF、 $1\ \text{mM}$ leupeptin各々単独あるいはその組み合わせによる障害予防効果を検討した¹⁰⁾。

【結果】

1) 薬剤の選択・スクリーニング

今回、末梢前庭器でのNO、ROSの産生と各種薬剤による影響を*in vitro*の系で検討した結果、卵形囊斑、半規管膨大部稜ではGM刺激により前庭感覚細胞、血管でNOの産生が認められ、感覚細胞でROSの発生が認められたが、支持細胞ではNO、ROSとも産生は認められなかった。GM刺激によるNO、ROSの産生は、最初にROS、次にNOの順で、時間経過とともに増大、NOは40分後、ROSは約20分後にピークを迎えた。

GM刺激によるNO、ROSの産生に及ぼす各種薬剤の影響について、L-NAMEを投与した場合には、NOの産生はほぼ完全に阻害されたのに対してROSの産生には変化は認められなかった。これに対して、D-methionineやBDNFの投与では、両薬剤ともROSの産生をGMのみの刺激の半分程度に抑制したが、NOの産生は有意に($p<0.01$)増加した。また、leupeptinの投与ではNO、ROSいずれの産生にも変化は認められなかった (図1)。

2) 薬剤の併用効果

今回LIVE/DEAD systemを使用することで感覚細胞の生存率を*in vitro*で容易に検討することが可能となった¹⁰⁾。HBSS中で感覚細胞は8時間まではほぼ90%以上が生存するが、GMを添加したものでは感覚細胞の生存率は1時間後に $60\pm 18.6\%$ 、2時間後に $43\pm 25.4\%$ 、4時間後に $19\pm 22.9\%$ と時間経過とともに有意に減少し ($p<0.01$)、8時間後には $3\pm 4.4\%$ と殆どすべての細胞が死んでいた。

GMによる感覚細胞の生存率の低下に及ぼす各種薬剤の影響をGM投与4時間後の時点で比較するとL-NAMEを添加することで $56\pm 12.0\%$ 、D-methionineで $56\pm 24.6\%$ 、BDNFで $63\pm 20.4\%$ 、leupeptinで $61\pm 9.9\%$ と有意に軽減された($p<0.01$)が、各種薬剤の間で生存率に有意差は認められなかった。薬剤の併用効果についての検討ではL-NAMEとBDNFを同時に併用したものでは感覚細胞の生存率は $92\pm 4.1\%$ 、L-NAME+leupeptinで $80\pm 18.5\%$ 、D-methionine+BDNFでは $80\pm 11.1\%$ と相乗効果が認められ、L-NAME、D-methionine、BDNF単独投与群と比較しても有意に優れた結果($p<0.01$)であった。これに対してL-NAME+D-methionineでは $53\pm 25.4\%$ 、BDNF+leupeptinで $61\pm 14.9\%$ と単独投与群と比較して有意差はなく相乗効果は認められなかった (図2)。

[考察・結論]

内耳障害の原因には感染、老化、耳毒性薬剤など様々なものが考えられるが、近年の研究により、内耳障害をきたすような病態では、その原因のいかに問わず共通した障害機構が存在することが明らかになっており、なかでもNOや活性酸素をはじめとするフリーラジカルが大きな役割を果たしている^{6, 7)}。これらの結果をもとに、実際に臨床的に内耳障害を予防・治療することを考えると、使用薬剤の選択や組み合わせ、薬剤の投与時期など、いくつかの検討項目が挙げられる。これまで内耳障害を軽減させると考えられている薬剤には大きく分けてフリーラジカルの制御薬とニューロトロフィンがある。むろん、それ以外にも様々な薬剤が考えられるが、すべての薬剤を *in vivo* の系で動物に投与してその効果を検査することは現実的ではなく、なんらかのスクリーニングの方法が必要になる。この点を解決するために最初にフリーラジカルの産生に注目して薬剤のスクリーニングを行った。

内耳障害に関係するフリーラジカルにはNOとROSがあり、このうちNOの産生はDAF-2DAを用いて検出可能であるが、今回はそれに加えてROSの蛍光指示薬としてDHTMRosを一緒に用いた。その結果、DAF-2DAは緑色、DHTMRosは赤色の蛍光を発することより、NOとROSの両者を同時に検出することが可能となった⁹⁾。この系を用いて、GM刺激によるNOとROSの発生と、すでに *in vivo* の実験で内耳障害予防効果が認められているNOS阻害剤のL-NAME、radical scavengerのD-methionine、ニューロトロフィンであるBDNF、calpain inhibitorであるleupeptinの効果を *in vitro* で検討した結果、leupeptin以外の薬剤はフリーラジカルの産生を抑制することが明らかとなった。さらに、NO産生の抑制はROSの産生に影響しないものの、ROSの除去はNOの産生を亢進させることが示された。この理由として、NOは活性酸素と短時間に反応し、より毒性の強いパーオキシナイトライトが作られることが知られており³⁾、ROSがD-methionineやBDNFにより減少したためNOの除去が行われず結果としてNOの産生が亢進したものと考えられた。また、今回、BDNFもROSの産生を抑制することが明らかになったが同様の作用はシスプラチンによるROSの産生でも確認されており¹¹⁾、BDNFの内耳障害軽減作用の一部はフリーラジカルの抑制によるものであることが確認された。また、leupeptinに関してはフリーラジカルの産生に影響を与えなかったことより、フリーラジカルを介さない系でアポトーシスの抑制に関っていると考えられた¹²⁾。

薬剤の併用効果については、これまでの検討では一部の薬剤の組み合わせについては併用効果を認めたものがあるが、実際にどのような組み合わせが有効であるかについては明らかにされていなかった。この点を解決するため今回、NOS阻害薬、radical scavenger、ニューロトロフィン、calpain inhibitorの併用効果を検討した結果、ともにフリーラジカル系を制御するNOS阻害薬とradical scavengerあるいはアポトーシスを制御するニューロトロフィンと calpain inhibitorという作用機序の類似する薬剤の組み合わせでは併用効果は認められなかったが、NOS阻害剤あるいはradical scavenger +ニューロトロフィンあるいはcalpain inhibitorという異なった作用機序を有する薬剤の組み合わせでは、それぞれ単独で使用するよりも高い効果を得ることができた。L-NAME、D-methionine、BDNF、leupeptinはそれぞれ単独で内耳障害に対する障害の軽減効果を認められているが⁶⁻⁸⁾、今回、相乗効果を上げることができる併用方法を確認できたことは実際の臨床応用を考える段階での薬剤の選択に大きな助けになるものと思われた¹⁰⁾。さらに、これらの結果から、今回用いた *in vitro* の系が内耳障害を軽減する薬剤のスクリーニングとして用いることができる可能性が示された⁹⁾。

[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) Zheng JL, Stewart RR, Gao W-Q : Neurotrophin-4/5, brain derived neurotrophic factor, and neurotrophin-3 promote survival of cultured vestibular ganglion and protect them against neurotoxicity of ototoxins. *J Neurobiol* 1995 ; 28 : 330-340.
- 9) Takumida M, Anniko M : Simultaneous detection of both nitric oxide and reactive oxygen species in guinea pig vestibular sensory cells. *ORL* ; in press
- 10) Takumida M, Anniko M : Brain derived neurotrophic factor and nitric oxide synthase inhibitor protect the vestibular organ against gentamicin ototoxicity. *Acta Otolaryngol (Stockh)* ; in press.
- 11) Gabaizadeh R, Staecker H, Liu W, et al : Protection of both auditory hair cells and auditory neurons from cisplatin induced damage. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997 ; 117:232-238.
- 12) Cheng AG, Huang T, Stracher A, et al : Calpain inhibitors protect auditory sensory cells from hypoxia and neurotrophine-withdrawal induced apoptosis. *Brain Res* 1999 ; 850 : 234-243.

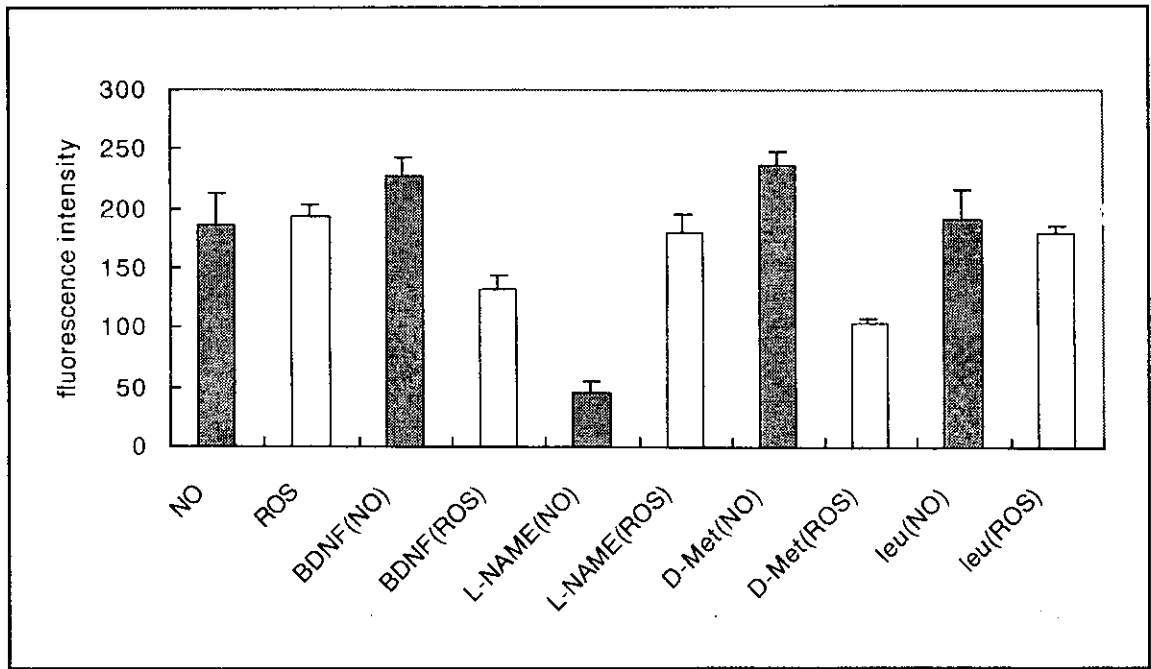


図1 ゲンタマイシン刺激によるNO、ROSの産生 (GM投与20分後)

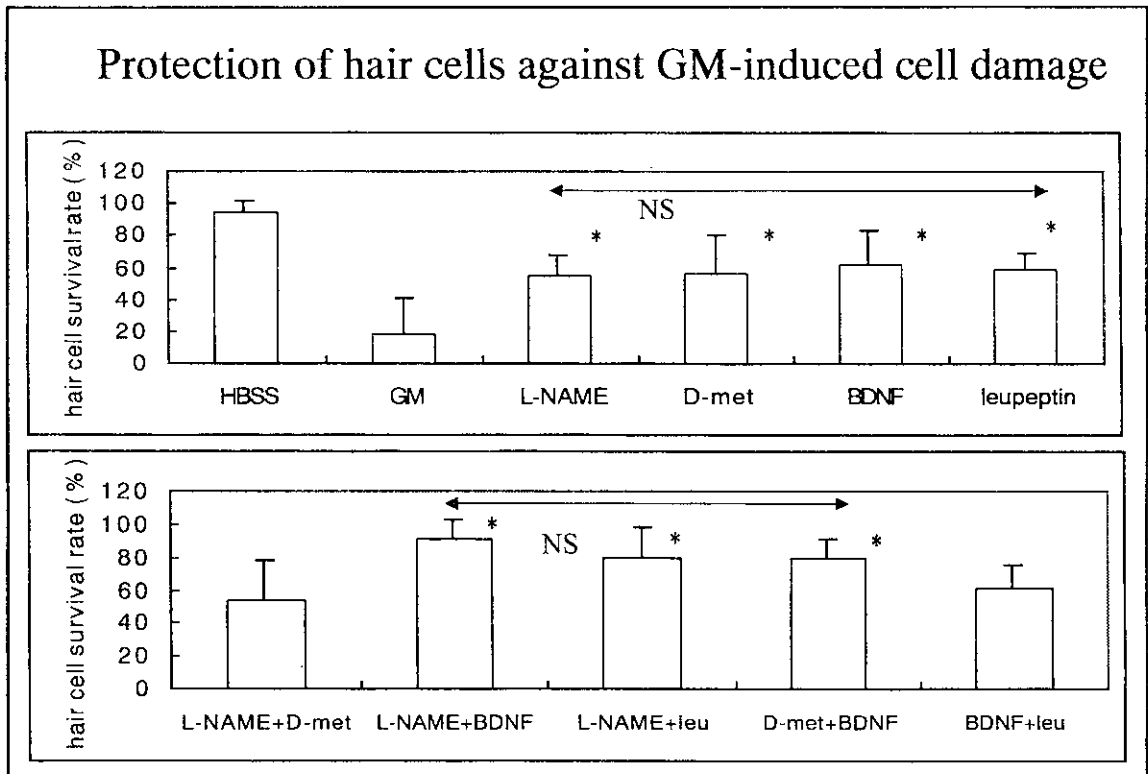


図2 ゲンタマイシンによる感覚細胞生存率に及ぼす各種薬剤の影響

* : $p < 0.01$, NS : 有意差なし

14. メニエール病に対する抗酸化剤の治療効果

工田昌也、夜陣紘治

[Abstract]

Treatment of Meniere's disease by radical scavenger

Masaya Takumida, Koji Yajin

Department of Otolaryngology, Hiroshima University, School of Medicine

[Purpose] For the aim to develop the new treatment of Meniere's disease, especially, the treatment for hearing disorder and tinnitus, we performed a trial to assess the efficacy of the radical scavenger, rebamipide, in the treatment of Meniere's disease. [Method] Rebamipide (300mg/day), vitamin C (600mg/day) and/or glutathione (300mg/day) were given orally for at least 8 weeks to 17 patients with poor controlled Meniere's disease. [Results] Fourteen of 17 patients showed marked improvement of vertigo. 8 of 19 ears showed improvement of hearing disorders. 11 of 19 ears showed improvement of tinnitus. 12 of 17 patients showed improvement of disability. [Conclusion] It has been suggested that treatment using radical scavengers has a possibility to be an effective new therapy for the Meniere's disease.

[はじめに]

メニエール病の治療には急性期には炭酸水素ナトリウム、鎮静剤、鎮暈剤などが用いられるが、発作自体は長くても数日程度で軽快する。しかし、発作を繰り返すためその予防として利尿剤、内耳循環改善剤、自律神経調節剤、鎮静剤、抗不安剤、抗うつ剤などが用いられ、なかでも内リンパ水腫の改善のためにイソソルビドが多く使用されている。メニエール病の3大症状のうちめまい発作は長期経過で見ると自発的に寛解していく傾向がある。一方、聴力および耳鳴などの聴覚症状は変動しがたく著明に自然寛解はしない傾向にあると推察されている¹⁻⁴⁾。実際、現在、頻用されているイソソルビドの治療効果もめまいに対しては比較的有効であるが難聴、耳鳴に対しては有効性が低く、各種治療にも関わらず難聴が次第に進行していく例のあることは良く知られており、患者のQOLを悪化させる大きな要因となっている⁴⁾。我々は各種内耳障害の発生機序に関する研究で内耳感覚細胞の障害にはフリーラジカルが大きく関与していること、フリーラジカルを制御することで内耳障害の予防、治療ができる可能性があることを明らかにしてきた⁵⁻⁷⁾。そこで、今回、従来の治療でコントロール不良であったメニエール病患者に対して抗酸化剤を投与し、その治療効果を検討したので報告する。

[対象と方法]

- 1) 対象：広島大学医学部附属病院耳鼻咽喉科外来に受診し、厚生省判定基準で確実例と診断されたメニエール病症例のうち、少なくとも2ヶ月以上の通常の治療を行ってもめまい発作の制御が不十分なもの、難聴が持続あるいは進行するものなどコントロール不良例のうちインフォームドコンセントにより患者からの同意が得られたもの17例（男性7例、女性10例）を対象とした。年齢は29～65歳、平均52.6才、患側は右側9例、左側6例、両側2例であった。抗酸化剤はレバミピド（ムコスタ®）300mg/日を中心にビタミンC（シナール®）600mg/日、グルタチオン（タチオン®）300mg/日を症例に応じて原則として8週間以上経口投与した。
- 2) 検討項目：検討項目にはメニエール病の3大症状であるめまい（定型的発作：20分～数時間～数日続く自発性の典型的な発作）、難聴（聴力）、耳鳴、さらには患者の日常生活支障度ならびに満足度を表す能力低下を用いた。めまいについては、定型的発作の観察後1～4週および5

～8週の間を観察前4週間の回数で除して観察4週および8週後のめまい係数を算出し、定型的発作の観察後12ヶ月間の月平均発作回数を観察前6ヶ月間のそれで除して観察1年後のめまい係数を算出した。聴力については標準純音聴力検査ならびに250,500,1000および2000Hzの4分法平均聴力レベルを求めた。耳鳴はその気になり方の程度を5段階スコア（1：ほとんど気にならない、2：仕事中は忘れる、3：仕事でもときどき気になる、4：気になるが仕事はできる、5：気になって仕事ができない）で、能力低下は非定型的めまい発作（定型的めまい発作の間に生じ、2、3分間の誘発性の附屬的発作）と随伴症状（悪心、嘔吐、頭痛）も含めて4段階スコア（1：障害なし、2：軽度障害－危険な労働のみできない、3：中等度障害－軽労働のみできる、4：高度障害－日常生活に支障あり勤務できない）で分類した^{4, 8)}。

3) 評価方法：1993年日本平衡神経科学会めまいに対する治療効果判定の基準案8)に従い、めまい発作についてはめまい係数を0：著明改善、1-40：改善、41-80：軽度改善、81-120：不変、>120：悪化の5段階に分類して評価した。聴力は短期評価には観察前4週間と観察後1～4週および5～8週との最悪聴力レベルを、長期評価には抗酸化剤投与前6ヶ月間と投与後6～12ヶ月の間との最悪聴力レベルを比較し、それぞれの閾値が10dB以上低下したものを改善、10dB未満の変動であったものを不変、10dB以上上昇したものを悪化とした。耳鳴および能力低下は短期評価には観察前4週間と観察後1-4週および5-8週との最悪スコアを、長期評価にはレバミピド投与前6ヶ月間と投与後6～12ヶ月の間との最悪聴力スコアを比較し、スコアが低下したものを改善、変化しなかったものを不変、上昇したものを悪化とした。

[結果]

今回の抗酸化剤によるメニエール病の治療効果は1年経過した時点でめまいは著明改善：10/17、改善：4/17、軽度改善：0/17、不変：3/17、悪化0/17であり、聴力は改善：8/19、不変：10/19、悪化1/19、耳鳴は改善：11/19、不変：8/19、悪化：0/19、能力低下は改善：12/17、不変：5/17、悪化：0/17であった（図1）。また、抗酸化剤投与4週間、8週間での成績の比較では投与開始後4週という比較的早い時期にすでに効果が現れた。さらに聴力に対する効果を周波数別に検討してみると125, 250, 500Hzでは危険率1%以下、1kHzでは危険率5%以下で有意に聴力が改善していたが、2, 4, 8kHzでは聴力の有意な改善は認められなかった（図2）。また、今回重症度分類を行い治療効果を検討したところ、今回の症例はstage 2：6例、stage 3：7例、stage 4：4例であり、めまい改善以上はstage 2で6/6、stage 3で4/7、stage 4で3/4、聴力改善はstage 2で2/6、stage 3で2/7、stage 4で3/4、耳鳴改善はstage 2で6/6、stage 3で3/7、stage 4で2/4、能力低下改善はstage 2で5/6、stage 3で4/7、stage 4で4/4、とstage別の治療効果に大きな差は認められなかった。

[考察・結論]

メニエール病の治療には薬物療法、手術療法などが行われるが長期観察で薬物療法により約80%は小康を得ているという報告がある。一方、種々の治療に抵抗し、聴力が改善せず、悪化したままの状態にとどまる症例に遭遇することも事実である。発症初期はめまい発作が重積して生じる場合も多く、めまいが難病となるが、経過とともにめまいは改善あるいは消失していく。一方、聴力レベルはしだいに悪化、進行していき、長期的に見ると難聴がもっとも難病である¹⁻⁴⁾。実際、メニエール病の自然経過を検討したものではFribergら⁹⁾は9年以上経過を追うことのできたメニエール病症例について、めまい発作回数は徐々に減少していく経過が認められ、聴力は1～4年で5-10dB低下したと報告している。また、山中ら¹¹⁾は1年の観察ではあるが、めまいおよび能力低下は、自発的に寛解していく傾向があり、一方、聴力および耳鳴などの聴覚症状は変動しがたく、著明に自然寛解はしない傾向にあると推察している。治療を行った場合、松永ら³⁾

は1～15年の観察でめまい症状は経過とともに徐々に改善し、発作回数も年平均5-6回から10年後には1-2回に同様の経過で減少し、聴力レベルは3年以内から低および高音部が順次低下し始め、次いで高音部が4年後から悪化し始め、10年後には中音部が50dB、低および高音部が60dBで安定する傾向を示したと報告している。また、竹田ら²⁾は長期観察された約2割の症例で聴力低下が見られたと報告している。このようにしてみるとメニエール病の治療にあたっては聴力予後の改善が大きな課題であると考えられる。メニエール病の薬物療法の代表的なものには、内耳血流改善薬、浸透圧利尿剤、ステロイド薬、鎮静薬や、特殊なものとして前庭機能の廃絶を目的として用いられるアミノグリコシド等があげられる。実際の治療にはこれらの薬剤を適宜選択して用いているのが現状である。なかでも浸透圧利尿剤であるイソソルジドはよく用いられている。また、聴力の急性悪化時などではステロイドも多く用いられている。しかしながらこれらの薬剤による治療にもかかわらず聴力の悪化する例のあることは事実であり新しい治療薬の開発が待ち望まれている。我々は、これまで内耳障害とフリーラジカルとの関連から原因のいかに関わらず内耳障害が生じる時にはフリーラジカルが重要な役割を果たしており、フリーラジカルを制御することで内耳障害の軽減あるいは治療の可能性があることを明らかにしてきた⁵⁻⁷⁾。そこで今回、メニエール病の内耳障害機序が完全に解明されたとは言い難いものの、内耳性の聴力障害にはフリーラジカルがなんらかの関与をしているとの仮定に基づいてメニエール病患者にレバミピドを中心とした活性酸素消去薬を投与しその効果を検討した¹⁰⁾。その結果、従来の治療でコントロール不良であった症例に少なからず効果をあげることができた。特に聴力に関していえば19例中8例で聴力の改善が認められた。この聴力改善効果は低音域でより著しく高音域になると効果が低下した。むしろ聴力の改善した症例のすべてが抗酸化剤の効果と考えることはできないものの今回の対象が従来の方法でコントロール不良であったことを考えると何らかの効果があつたと考えられる。今後はさらに症例を増やして検討すると共に、初回治療より抗酸化剤を加えた場合などについても検討していきたい。

[参考文献]

- 1) 竹森節子：メニエール病の長期観察.厚生省特定疾患 前庭機能異常調査研究班平成7年度研究報告書.142-143,1996.
- 2) 竹田泰三：メニエール病難聴の長期観察.厚生省特定疾患 前庭機能異常調査研究班平成7年度研究報告書.144-145,1996.
- 3) 松永 喬、他：メニエール病の長期観察例の検討.厚生省特定疾患 前庭機能異常調査研究班平成7年度研究報告書.146-147,1996.
- 4) 山中敏彰、他.メニエール病に対する薬物療法の短期および長期評価－自然経過を考慮した検討－. *Equilibrium Res* 56:594-600,1997.
- 5) Takumida M, Zhang DM, Anniko M : Localization of nitric oxide synthase isoforms (I, II and III) in the endolymphatic sac of the guinea pig. *ORL* 59:317-321,1997.
- 6) Takumida M, Anniko M, Popa R : Possible involvement of free radicals in lipopolysaccharide-induced labyrinthitis in the guinea pig: a morphological and functional investigation. *ORL* 60 : 246-253,1998.
- 7) Takumida M, Popa R, Anniko M : Free radicals in the guinea pig inner ear following gentamicin exposure. *ORL* 61 : 63-70,1999.
- 8) 水越鉄理、他：めまいに対する治療効果判定の基準案.メニエール病を中心に.*Equilibrium Res Suppl* 11 : 80-85,1995.
- 9) 八木聡明、他：メニエール病の重症度分類について.*Equilibrium Res* 58:61-64,1999
- 9) Friberg U, Stahle J, Svedberg A : The natural course of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 406 : 72-77,1984.
- 10) Yoshikawa T, Naito Y, Tanigawa T et al : Free radical scavenging activity of the novel anti-ulcer agent, rebamipide studied by electron spin resonance. *Drug Res* 43 : 363-366,1993.

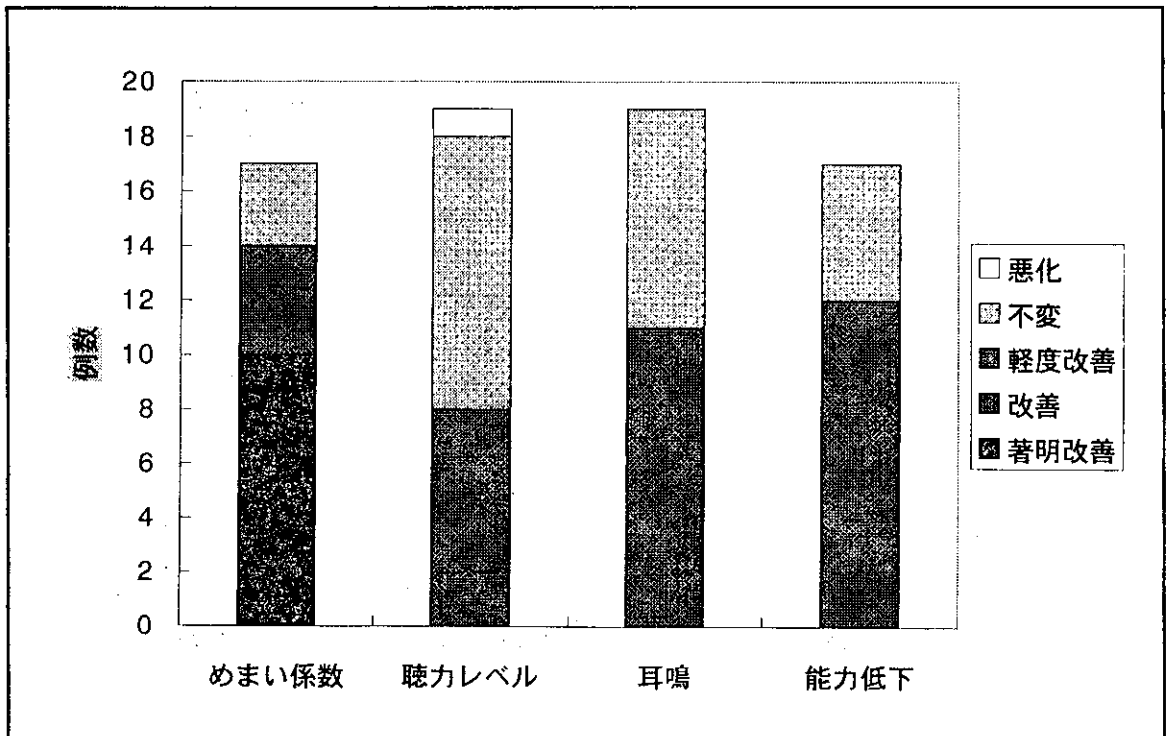


図 1

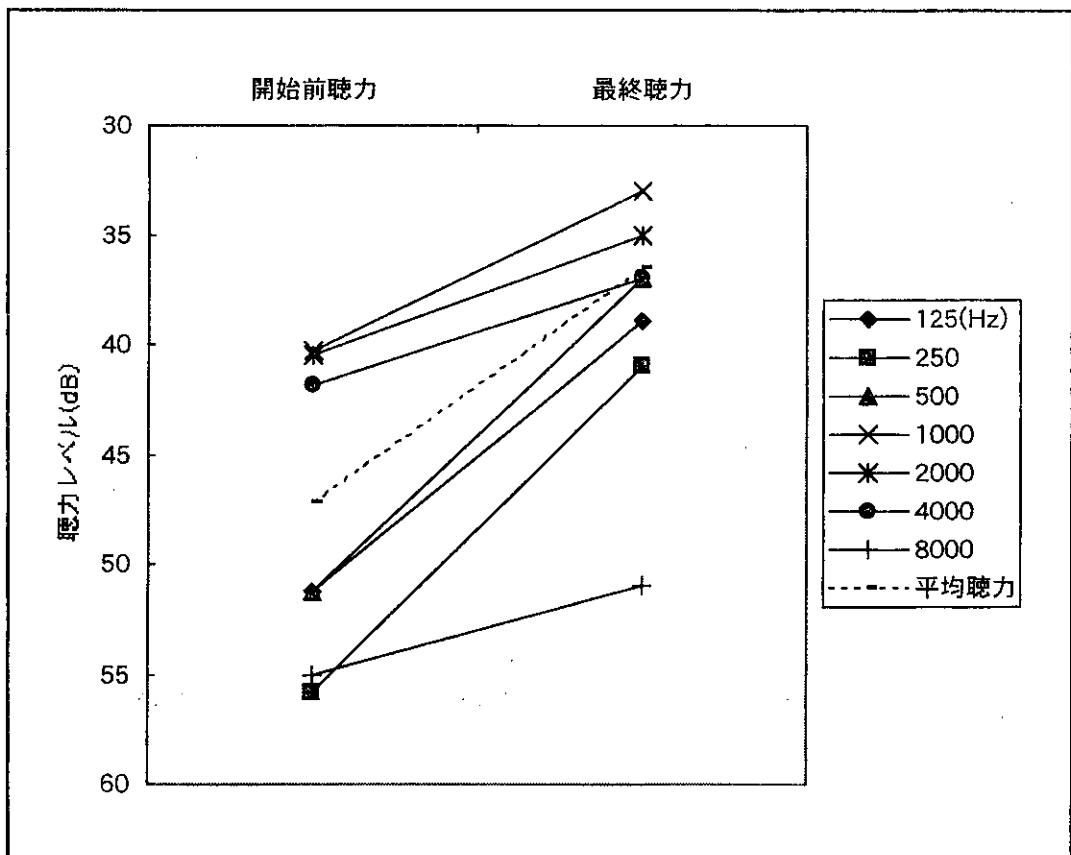


図 2