

22. 前庭代償初期に活性化するニューロン ーアセチルコリンおよびエンケファリンの役割ー

北原 紘、久保 武、福嶋宗久、中川あや、堀井 新
武田憲昭（徳島大学医学部 耳鼻咽喉科）

[Abstract]

The roles of cholinergic and enkephalinergic neurons in the medial vestibular nucleus during vestibular compensation in rats

Tadashi KITAHARA (1), Takeshi KUBO (1), Munehisa FUKUSHIMA (1), Aya Nakagawa[1], Arata HORII(1), Noriaki TAKEDA (2)

Osaka University Graduate School of Medicine, Department of Otolaryngology & Sensory Organ Surgery (1), Tokushima University Medical School, Department of Otolaryngology (2)

[Purpose] Several lines of evidence have suggested that acetylcholine and enkephalin are possible neurotransmitters/neuromodulators involved in vestibular compensation. However, details of cholinergic and enkephalinergic effective sites during vestibular compensation remain to be clarified.

[Method] We examined effects of unilateral labyrinthectomy (UL) on cholineacetyltransferase (ChAT) (an acetylcholine synthetic enzyme) and preproenkephalin (PPE) (a precursor of Met- and Leu-enkephalin) expression in the rat medial vestibular nucleus (MVe) using immunohistochemical techniques. Furthermore, we examined projections of ChAT and PPE positive neurons in the MVe using retrograde tracing methods.

[Results] After UL, a substantial number of ChAT positive neurons in the MVe projected into the vestibulocerebellum. On the other hand, PPE positive neurons in the MVe projected into the vestibulospinal pathway. We selectively damaged cholinergic mossy fibers into the vestibulocerebellum using ethylcholine mustard aziridinium ions, a specific cholinergic neurotoxin. These treated animals showed more severe behavioral deficits at the initial stage of vestibular compensation.

[Conclusion] All these findings suggest that cholinergic neurons in the ipsi-MVe project their axons into the vestibulocerebellum and facilitate vestibular compensation, especially at the initial stage after UL. Enkephalinergic neurons in the ipsi-MVe project their axons into the vestibulospinal pathway and contribute vestibulospinal compensation.

[はじめに]

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。

[対象と方法]

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。

[考察・結論]

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。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、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。

[参考文献]

- 1) Abeln W, Bienhold H and Flohr H. Influence of cholinomimetics and cholinolytics on vestibular compensation. *Brain Res* 222 : 458-462, 1981.
- 2) Barmack NH, Baughman RW, Eckenstein FP and Shoujaku H. Secondary vestibular cholinergic projection to the cerebellum of rabbit and rat as revealed by choline acetyltransferase immunohistochemistry, retrograde and orthograde tracers. *J Comp Neurol* 317 : 250-270, 1992.
- 3) Saika T, Takeda N, Kiyama H, Kubo T, Tohyama M and Matsunaga T. Changes in preproenkephalin mRNA after unilateral and bilateral labyrinthectomy in the rat medial vestibular nucleus. *Mol Brain Res* 19 : 237-240, 1993.
- 4) Lin Y, Carpenter DO. Direct excitatory opiate effects mediated by non-synaptic actions on rat medial vestibular neurons. *Eur J Pharmacol* 262 : 99-106, 1994.

23. ラット内耳水チャネルの発現動態 —ステロイド中耳腔および内リンパ嚢投与による影響—

北原 紘、福島宗久、久保 武、土井勝美、布施愉香、宇野吉裕

[Abstract]

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

Tadashi KITAHARA, Munehisa FUKUSHIMA, Takeshi KUBO, Katsumi DOI, Yuka FUSE, Yoshihiro UNO

Osaka University Graduate School of Medicine, Department of Otolaryngology & Sensory Organ Surgery

[Purpose] Steroid treatment for patients with inner ear disorders including Meniere's disease is usually performed, however the mechanism of steroid effects remains to be clarified. The aquaporins (AQPs) are a family of small transmembrane water transporters. It has been recently revealed that it makes a role in regulating homeostasis in the inner ear fluids. Therefore, it is important to know the effects of dexamethasone dosings on AQPs.

[Methods] We first investigated the expression patterns of AQPs in the rat inner ear by RT-PCR. Then, we examined the changes in AQPs mRNA expression by real-time quantitative PCR method after intratympanic and intraendolymphatic dexamethasone loading.

[Results] We first identified AQP1,2,3,4,5,6 mRNAs in the cochlea and AQP1,3,4,5,6 mRNAs in the endolymphatic sac. Then, we found that AQP1 mRNA in the cochlea was significantly upregulated by intratympanic dexamethasone injections in a dose-dependent manner. We also found that AQP3 mRNA in the cochlea was significantly upregulated by intraendolymphatic dexamethasone injections.

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

[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。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 (中耳腔投与、内リンパ嚢投与) による発現動態を明らかにした。

[対象と方法]

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。

[考察・結論]

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。以上より、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。

[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 : 76-84, 1999.
- 2) Lorne SP, Ai-Hua S, David JF : Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids. Laryngoscope 109 : 1-17, 1999.

24. 内耳におけるアクアポリン2の発現とバゾプレッシンによる調節

竹田泰三、澤田正一、柿木章伸、竹内俊二

[Abstract]

Aquaporin-2 expression and regulation by vasopressin in the rat inner ear

Taizo Takeda, Shoichi Sawada, Akinobu Kakigi, Shunji Takeuchi

Kochi Medical School, Department of Otolaryngology

Our previous study suggests a close relationship between vasopressin and endolymphatic hydrops, or the increased volume of endolymph in the inner ear. Endolymphatic hydrops is also thought to occur in Ménière's disease patients. In the kidney collecting duct, vasopressin induces the expression of aquaporin-2 (AQP2), resulting in increased water re-absorption. We explored the possibility, using a quantitative PCR method, that vasopressin regulates the expression of AQP2 mRNA in the rat inner ear, as it does in the kidney. The levels of AQP2 mRNA in the cochlea and endolymphatic sac were significantly higher in rats treated with vasopressin than the levels in control animals. We speculate that over-expression of AQP2 may be involved in the formation of endolymphatic hydrops.

[はじめに]

これまで我々は内耳におけるバゾプレッシン (VP) の内耳液性制御への関与ならびに内リンパ水腫との関連について研究してきた。メニエール病患者血液中のVP高値¹⁾、またVPタイプ2の受容体がラット内耳に発現していること²⁾など明らかになった。さらにモルモットにVPを投与することにより、内リンパ水腫を形成すること³⁾から、内リンパ水腫との関連も実験的に証明されている。近年、水チャネルであるアクアポリンファミリーがクローニングされ、その中でもアクアポリン2 (AQP2) は腎臓の集合管で水の再吸収を行っており、それはバゾプレッシンで制御されている⁴⁾。バゾプレッシンの内耳での働きを明らかにする上で、内耳がAQP2が発現しているか、またその機能を明らかにすることは非常に重要である。今回我々はRT-PCR法、さらにReal-time PCR法にて、内耳におけるアクアポリン2の発現とバゾプレッシン投与によるAQP2のmRNA量の変化を検討した。

[対象と方法]

ウィスター系ラットを使用。PBSにて灌流後、蝸牛、内リンパ嚢、腎臓を摘出し、mRNAを抽出 (QuickPrep Micro mRNA purification kit, Pharmacia) し、逆転写酵素にてcDNAを作成した (SuperScriptII, Promega)。PCRは35サイクルとし、95°Cのプレインキュベーションの後、94°C 1分、55°C 1分、72°C 1分とした (TP3000, TAKARA)。また、バゾプレッシン (VP) を50 μ g/kgを皮下注射し、3時間後に同様に組織を採取しcDNAを作成した。このテンプレートを用いて、LightCycler (Roche)で定量PCRを行った。データは β -actinとの比を用いて、VP非投与群の平均を1として比較検討した。

[結果]

RT-PCRにてAQP2に特異的なバンドが検出された (図1)。これはダイレクトシーケンスを行い、AQP2のcDNAの塩基配列に間違いがないことを確認した。定量PCRでは、AQP2 mRNAは蝸牛において、198.3% (1.00 \pm 0.20から1.98 \pm 0.56) (p <0.01)、内リンパ嚢において219.7% (1.00 \pm 0.13から2.20 \pm 0.40) (p <0.01)、腎臓において229.3% (1.00 \pm 0.17から2.29 \pm 0.32) (p <0.01)とVP投与により有意に上昇していた (図2)。

[考案・結論]

腎臓ではVPの急性投与により、V2受容体のdown-regulationとAQP2のup-regulationが起こることが明らかになっている⁵⁾。今回の我々の検討では、蝸牛、内リンパ嚢ともに腎臓と同様のup-regulationが認められ、腎臓と同様に内耳でもAQP2が急速な水の動きにおいて働いている可能性が示唆される。すでに内リンパ嚢ではKumagamiらがAQP2の内耳での発現を報告しており⁶⁾、胎生期の蝸牛では蝸牛、特に血管条にAQP2の蛋白発現を認めている⁷⁾。今回の我々の結果は、これらの報告を支持するとともに、内耳でVPおよびAQP2が液性制御に重要な働きを担っている可能性を示唆している。

[参考文献]

- 1) Takeda T, Kakigi A, Saito H : Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngologica Supplement* 1995 ; 519 : 219-22.
- 2) Kitano H, Takeda T, Suzuki M, Kitanishi T, Yazawa Y, Kitajima K, Kimura H, Tooyama I: Vasopressin and oxytocin receptor mRNAs are expressed in the rat inner ear. *Neuroreport* 1997 ; 7 : 2289-92.
- 3) Takeda T, Takeda S, Kitano H, Okada T, Kakigi A : Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. *Hearing Research* 2000 ; 140 : 1-6.
- 4) Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F, Sasaki S: Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature* 1993 ; 361 : 549-552.
- 5) Terashima Y, Kondo K, Mizuno Y, Iwasaki Y, Oiso Y : Influence of acute elevation of plasma AVP level on rat vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 mRNA expression. *Journal of Molecular Endocrinology* 1998 ; 20 : 281-5.
- 6) Kumagami H, Loewenheim H, Beitz E, Wild K, Schwartz H, Yamashita K, Schultz J, Paysan J, Zenner HP, Ruppertsberg JP: The effect of anti-diuretic hormone on the endolymphatic sac of the inner ear. *Pflugers Archives* 1998 ; 436 : 970-5.
- 7) Merves M, Bobbitt B, Parker K, Kishore BK, Choo D : Developmental expression of aquaporin 2 in the mouse inner ear. *Laryngoscope* 2000 ; 110 : 1925-30.

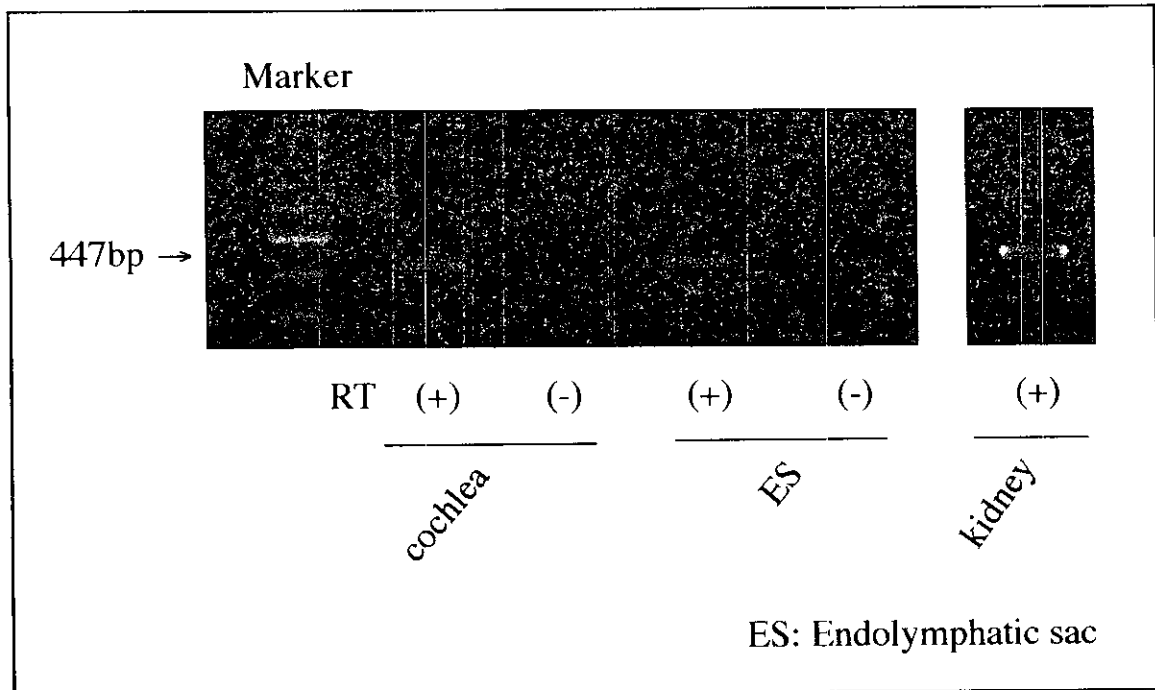


図1 RT-PCR

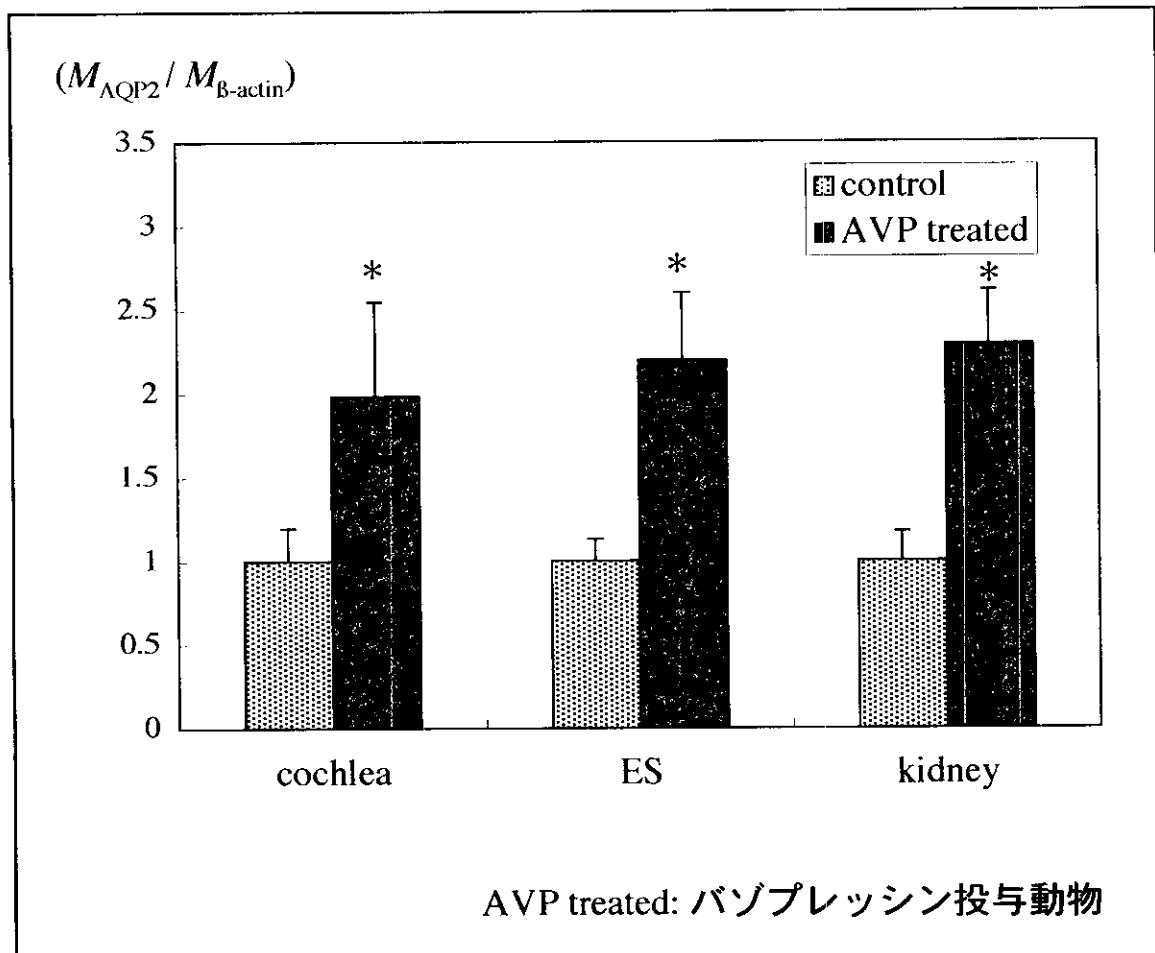


図2 AQP2 mRNAの定量

25. 内リンパ囊上皮の取り込み機構

竹田泰三、柿木章伸、澤田正一、竹内俊二

[Abstract]

Endocytosis in the epithelial cells of the endolymphatic sac

Taizo Takeda, Akinobu Kakigi, Sawada Shoichi, Shunji Takeuchi

Kochi medical School, Department of Otolaryngology

The early phase of endocytosis in the endolymphatic sac was observed by transmission electron microscopy. Tracers of the endocytosis were horseradish peroxidase (HRP), microperoxidase (MPO) and cationized ferritin (CF), which were infused into the endolymphatic space of the endolymphatic sac. At 30 min after the infusion, HRP, MPO and CF particles bound the apical plasma membrane of epithelial cells of the sac. Concerning to the endocytosis, HRP were observed in the early to sorting endosomes. The diameter of these early endosomes showed two types. One has smaller diameter (less than 200 nm). This type of endosome was given rise from non-coated pit. The other has larger diameter (over 200 nm). This type of endosome was given rise from macropinocytosis. These results suggest that non-coated vesicles and macropinocytosis may play an important role of the endocytosis in the endolymphatic sac. On the contrary, MPO and CF were much less observed in the early endosomes. As CF is one of the tracers for coated vesicles, this result suggests that coated vesicles may not play an important role of the endocytosis in the endolymphatic sac.

[はじめに]

内リンパ囊の機能に関してはいくつかの説が挙げられているが、Kimura & Schuknecht¹⁾が内リンパ囊閉塞によって蝸牛に内リンパ水腫を人為的に起こすことに成功して以来、内リンパ液の吸収と調節に働くと考えられている。

形態的には内リンパ囊は内リンパ管の先端が頭蓋内で膨らんだもので、硬膜下で盲端に終わっている。内リンパ管に続く部分より近位部、中間部、遠位部に区別される。内リンパ囊上皮は近位部が立方上皮で、中間部は円柱上皮、遠位部は立方上皮によって形成される。また、上皮細胞は細胞小器官に富む細胞（I型細胞）と、小器官の発達が悪く微細線維に富む（II型細胞）に区別される²⁾。

内リンパ囊が内リンパ液の吸収調節に働くことを検討するために、種々のトレーサーが蝸牛管から、あるいは直接内リンパ囊に注入された。注入されたトレーサーは主にI型細胞によって取りこまれ、II型細胞はほとんど取り込みを示さないと報告されている³⁾。使用されたトレーサーは、India Ink, Cationized ferritin (CF), Horseradish peroxidase (HRP), 径240nmのlatex beadsなどがあり、I型細胞に取りこまれている^{2) 3) 4) 5)}。しかし、取り込みの詳細についてはいまだ十分に明らかとは言えない。我々は、CF, HRP, Microperoxidase (MPO) をトレーサーとして使用し、内リンパ囊上皮細胞による取りこみの過程を検討した。

[対象と方法]

材料は、成熟ハートレー系モルモット雌（250-350g）を使用した。方法は以下に述べる。xylazine hydrochloride 2.4 mg/kg, i.m. ketamine hydrochloride 15 mg/kg i.m.による麻酔下に後頭蓋窩開頭を行い、内リンパ囊を露出させた。内リンパ囊直流電位測定により内リンパ囊腔内に微小ガラス電極が刺入されたことを確認の後、同ガラス電極から人工外リンパ液（NaCl 137mM, KCl 5mM, CaCl₂ 2mM, MgCl₂ 1mM, NaH₂PO₄ 1mM, NaHCO₃ 12mM, Glucose 11mM, pH 7.0.）⁶⁾に溶かしたトレーサー（CF 1

mg/ml, MPO 10mg/ml, HRP 10mg/ml) を連続的に30分間注入した。注入後、直ちに内リンパ嚢を摘出し、2% paraformaldehyde と2% glutaraldehyde混合液 (0.1M phosphate buffer pH 7.2) で浸漬固定を1時間行った。CFを注入した組織は洗浄後、1%オスミウム酸で1時間後固定を行った。MPO、HRPを注入した組織は洗浄後、DAB反応を37°Cで30分を行い、1%オスミウム酸による後固定を行い、電顕標本を作製した。

観察：超薄切片は無染色あるいは、酢酸ウラン、クエン酸鉛による二重染色を行いH-700H透過電子顕微鏡で観察を行った。

[結果・考察]

電子顕微鏡による観察の結果、ESにおけるトレーサーの取り込みは、主にその中間部で認められた。特に、絨毛を有し細胞内小器官の豊富なI型細胞において認められた。被服小胞様細胞膜陥凹 (径 100nm) のトレーサーとして使用したカチオンカフェリチン (CF) の取り込みはほとんど認められなかった。細胞内に認められた被服小胞様細胞膜陥凹内にはCFを認めないものがほとんどであった。非被服小胞様細胞膜陥凹 (径 100nm) のトレーサーとして使用したマイクロパーオキシダーゼ (MPO) とホースラディッシュペルオキシダーゼ (HRP) の取り込みは、HRPにおいては盛な取り込みが認められたが、MPOではあまり旺盛ではなかった。HRPの取り込み様式は、非被服小胞様細胞膜陥凹が認められたが、大量のHRPが大型の細胞膜陥凹によって取り込まれていた。この結果により、ESの上皮細胞はマクロパイノサイトーシス様の機構 (径 200nm以上) によってES内の内リンパ液を取り込み処理する可能性を示した。

[結論]

内リンパ嚢上皮の内リンパ液の代謝における役割を明らかにする目的でHRP、CF、MPOのトレーサーを内リンパ腔に注入し、上皮細胞によるトレーサーの取り込み過程を検討した。内リンパ嚢上皮細胞のうち、不規則な微絨毛をもつ細胞が活発にHRPを取り込んだ。HRPは細胞膜に結合して小型エンドゾーム (径 100nm) 、あるいは不規則な形の微絨毛により取り込まれた後、大型の陥凹によって取り込まれる可能性を示した。被服小胞様細胞膜陥凹による取り込みはCF、MPO、HRPの取り込みにおいては大きな役割を果たしていなかった。

[参考文献]

- 1) Kimura RS, Schuknecht HF : Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after obliteration of the endolymphatic sac. *Pract Otorhinolaryngol* 1965 ; 27 : 343-5.
- 2) Fukazawa K, Matsunaga T, Fujita. Ultrastructure of endocytotic sac in guinea pig : with special regards to classification of cell types of the epithelium and uptake of India ink particles into free floating cells and epithelial cells of the sac. *J Clin Electron Microscopy* 1990 ; 23 : 135-47.
- 3) Fukazawa K, Sakagami M, Matsunaga T, Fujita. Endocytotic activity of the free floating cells and epithelial cells in the endolymphatic sac: an electron microscopic study. *HAnat Rec* 1991 ; 230 : 425-33.
- 4) Furuta H, Mori N, Hoshikawa H, Uozumi N, Sakagami M, Fujita M, Sakai S. Absorption of horseradish peroxidase in the endolymphatic sac: ultrastructural cytochemistry using a new electrophoretic technique. *Acta Otolaryngol* 1992 ; 112 : 791-9.
- 5) Hoshikawa H, Furuta H, Mori N, Sakai S. Absorption activity and barrier properties in the endolymphatic sac. Ultrastructural and morphometric analysis. *Acta Otolaryngol* 1994 ; 114 : 40-7.
- 6) Bobbin RP, Fallon M. Intense sound increases the level of an unidentified amine found in perilymph. *Hear Res* 1992 ; 63 : 157-62.

26. 内リンパ水腫に及ぼすV2-Antagonist (OPC-31260)の影響

竹田泰三、柿本章伸、澤田正一、竹内俊二

[Abstract]

The effects of V2-Antagonist (OPC-31260) on endolymphatic hydrops

Taizo Takeda, Akinobu Kakigi, Shouichi Sawada, Shunji Takeuchi

OPC-31260 or saline was infused into the scala tympani of guinea pigs with the electro-cauterized endolymphatic sac, and the effects of OPC-31260 on experimentally-induced endolymphatic hydrops was morphologically investigated. In animals with the infusion of saline, the extended Reissner's membrane bulged into the scala vestibuli, and endolymphatic hydrops was noted. Conversely, Reissner's membrane is markedly collapsed in animals with the infusion of OPC-31260. Consequently, the area of scala media decreased to become smaller than that of normal animals. The present results pave the way to the new therapy for Meniere's disease.

[はじめに]

近年、vasopressin-aquaporin2 (VP-AQP2) 系の水代謝機構の障害は、鬱血性心不全や肝硬変、ADH不適合症候群、メニエール病など水貯留を伴う疾患で重要な役割を演じる事が判明してきた¹⁻³⁾。そして、これらの疾患が伴う胸水、腹水、全身浮腫などの治療にはVP-AQP2系の阻害剤が有効であることが知られている³⁻⁴⁾。特に、V2-Antagonist (OPC-31260) は、動物実験や臨床実験で有効であることが報告されている⁵⁻⁷⁾。この事実は、同じく血漿VPが高値を示し、内リンパ腔に内リンパ液の貯留があるメニエール病にもV2-Antagonist (OPC-31260) が有効である可能性を示唆している。この報告では、OPC-31260を実験的内リンパ水腫の鼓室階に負荷して、水腫軽減作用があるかどうかを形態学的に検討した。

[対象と方法]

対象は35匹のハートレー系モルモットで、そのうち5匹は対照動物とし、30匹は実験動物として左耳の内リンパ嚢を電氣的に焼灼し、実験的内リンパ水腫を作成した⁸⁾。10匹の実験動物には何ら蝸牛に処置を加えなかったが(水腫群)、残り20匹の実験動物では、術後1ヶ月目に鼓室階に小孔を作成し、Alzet製のOsmotic mini-pump に接続したシリコンチューブを小孔に刺入し、生体接着糊で固定した。Osmotic mini-pumpには、10匹には生理食塩水を(水腫+生食群)、残りの10匹には3%OPC-31260の生理食塩水溶液を満たし(水腫+OPC-31260群)、1日間鼓室階に連続注入を行った。これらの処置の後、実験動物及び対照動物とも、深麻酔下に灌流・固定・断頭し、側頭骨の組織学的検討に供された。組織学的検討は、HE染色された蝸牛軸切片よりライスネル膜の進展度と内リンパ腔の容積変化率を計測した。

[結果]

生理群で1匹、OPC群で2匹においてはシリコンチューブが閉塞または脱落していたため、これらの動物は実験データより除外した。残り37匹のデータが定量解析の資料として用いられた。

図1に各動物群のライスネル膜の進展度を示す。内リンパ嚢を電氣的に焼灼した動物群のライスネル膜は対照群に比較して有意に進展しているが(Dunnetの多元比較、 $P<0.01$)、内リンパ嚢を電氣的に焼灼した水腫群、生食群、およびOPC群間では有意の差は認められなかった(one-way ANOV)。よって、水腫の形成程度はこの3群間では差はないと考えられた。

図2に各動物群の中央階の容積変化率を示す。中央階容積増加率は、対照群に比して水腫群と生食群で有意に増加している(Dunnetの多元比較、 $P<0.01$)。一方、OPC群では中央階容積の減少が著明で、中央階

容積の変化率は水腫群と生食群間だけでなく、対照群と比較しても有意に低い（Dunnettの多元比較、 $P<0.01$ ）。OPC-31260の鼓室階注入によって中央階容積が有意に減少したものと考えられる。

[考案・結論]

腎臓でのVP-AQP2系の役割は、局所的には腎集合管で水の再吸収の制御であり、全身的には体液量の調整である。すなわち、VPの上昇は集合管での水の再吸収を促進し、尿量の減少させ、体液の貯留をもたらす⁷⁾。一方、OPC-31260は集合管での水の再吸収を抑制し、その結果、尿量の増加と体液の減少をもたらす⁹⁻¹¹⁾。内耳に及ぼすVPとOPC-31260の効果も、それぞれ内リンパ液が貯留または減少する点で腎臓におけるVPの体液に対する効果と類似している。この内リンパ液の貯留と虚脱には、血管条と内リンパ嚢がVP-AQP2系を介して深く関係していると考えられる。Kumagami H等は内リンパ嚢の培養細胞を用いた実験で内リンパ嚢のVP-AQP2系の作用は集合管のそれとは相反するという結論に達した¹²⁾。即ち、内リンパ嚢ではVPは内リンパの吸収を抑制し、VPの拮抗剤は内リンパの吸収を促進するとした。血管条でのVP-AQP2系の作用は未解決であるが、VP負荷が血管条の水チャネルを増加させるように働くとすれば、内リンパ腔は外リンパ腔に比して高張であるので¹³⁾、浸透圧勾配によって内リンパ腔へ水が流入することが予測される。即ち、VPは内リンパの産生を促進するように働き、VPの拮抗剤は水チャネルを減少させ、内リンパの産生を抑制するように働くと予測される。このように考えると、OPC-31260で内リンパ水腫が虚脱を示したことは理解できる。

近年、鬱血性心不全や肝硬変、ADH不適合症候群など水貯留を伴う疾患の治療薬として、V2拮抗剤が注目を浴びている。メニエール病に見る内リンパ液の過剰貯留もVP-AQP2系の障害による可能性が強い。OPC-31260によって内リンパ水腫が減荷できる今回の実験結果はメニエール病の新しい治療法を開くものとして期待できる。

[参考文献]

- 1) Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney : from molecules to medicine. *Physiol Rev* 82 : 205-44, 2002.
- 2) Takeda T, et al : Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 519 : 219-222, 1995.
- 3) Ishikawa S, Saito T. Therapeutic efficacy of vasopressin receptor antagonists. *Intern Med* 37(2) : 217-9, 1998.
- 4) Burrell LM, Risvanis J, Johnston CI, Naitoh M, Balding LC. Vasopressin receptor antagonism—a therapeutic option in heart failure and hypertension. *Exp Physiol* 85 Spec No : 259S-265S, 2000.
- 5) Laszlo FA, Varga C, Nakamura S. Vasopressin receptor antagonist OPC-31260 prevents cerebral oedema after subarachnoid haemorrhage. *Eur J Pharmacol* 8 : 364(2-3) : 115-22, 1999.
- 6) Burrell LM, Phillips PA, Risvanis J, Chan RK, Aldred KL, Johnston CI. Long-term effects of nonpeptide vasopressin V2 antagonist OPC-31260 in heart failure in the rat. *Am J Physiol* 275(1 Pt 2) : H176-82, 1998.
- 7) Inoue T, Ohnishi A, Matsuo A, Kawai B, Kunihiro N, Tada Y, Koizumi F, Chau T, Okada K, Yamamura Y, Tanaka T. Therapeutic and diagnostic potential of a vasopressin-2 antagonist for impaired water handling in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 63(5) : 561-70, 1998.
- 8) 竹田泰三、他：実験的内リンパ水腫作製法—硬膜外内リンパ嚢焼灼法—。 *Equilibrium Res Suppl* 9 : 139-143, 1993.
- 9) Bie P. Osmoreceptors, vasopressin, and control of renal water excretion. *Physiol Rev* 60(4) : 961-1048, 1980.

- 10) Yamamura Y, Ogawa H, Yamashita H, Chihara T, Miyamoto H, Nakamura S, Onogawa T, Yamashita T, Hosokawa T, Mori T, et al. Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 105(4) : 787-91, 1992.
- 11) Shimizu K. Aquaretic effects of the nonpeptide V2 antagonist OPC-31260 in hydropenic humans. *Kidney Int* 48(1) : 220-6, 1995.
- 12) Kumagami H, Loewenheim H, Beitz E, Wild K, Schwartz H, Yamashita K, Schultz J, Paysan J, Zenner HP, Ruppertsberg JP. The effect of anti-diuretic hormone on the endolymphatic sac of the inner ear. *Pflugers Arch* 436(6) : 970-5, 1998.
- 13) Sterkers O, Ferrary E, Amiel C. Inter- and intracompartamental osmotic gradients within the rat cochlea. *Am J Physiol* 247(4 Pt 2) : F602-6, 1984.

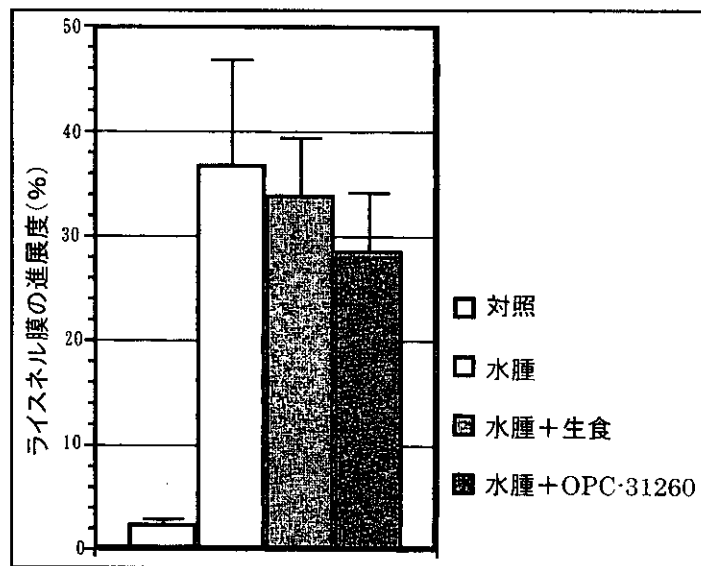


図1 ライスネル膜の進展度 (%)

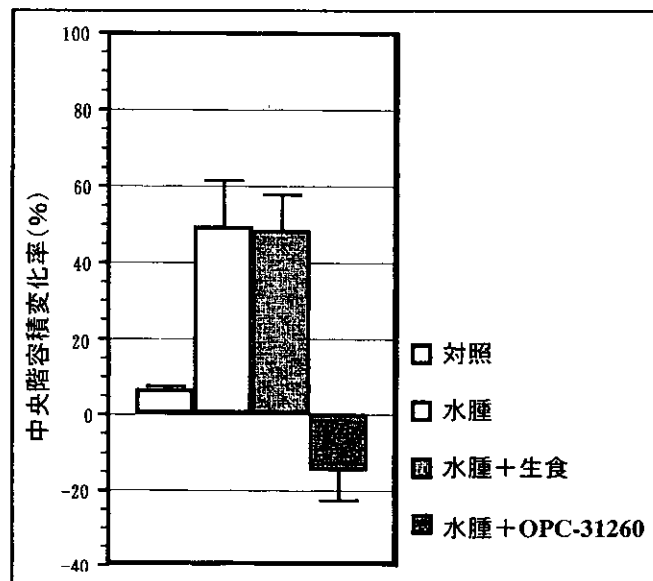


図2 中央階容積変化率 (%)

27. 実験的自己免疫性迷路炎—ゲル分離内耳蛋白の自己抗原性の検索—

富山俊一

[Abstract]

Experimental autoimmune labyrinthitis: assessment of molecular size of auto-antigens in the fractions of inner ear proteins eluted on the mini whole gel eluter

Shunichi Tomiyama, Nippon Medical School, Tama-Nagayama Hospital

Department of Otolaryngology

[Purpose] The aim of this study was to assess molecular size of auto-antigens of experimental autoimmune labyrinthitis [Method] Inner ear antigen was separated into 14 fractions in order of molecular weight by using the Mini Whole Gel Eluter. Auto-antigenicity of these fractioned antigens was assessed by number of infiltrating inflammatory cells into the cochlea and vestibule on day 7 following antigen sensitization. [Results] Sensitization with the proteins of 55 - 66 kDa induced the highest number of infiltrating cells among the fractions. Sensitization with the proteins of 38 to 45 kDa induced the second highest number of inflammatory cells. [Conclusion] It is suggested that the proteins with 38-45 kDa and 55-65 kDa are the causative auto-antigens of experimental autoimmune labyrinthitis.

[はじめに]

両側性進行性感音難聴¹⁾、メニエール病²⁾、遅発性内リンパ水腫³⁾、交感性迷路炎などの疾患は内耳局所の自己免疫傷害による病因が示唆されているが、未だ解決していない。生検できない内耳特性のため、実験的自己免疫性迷路炎モデルは病態解明に有用とされ、1960年代からモデルの開発が始まっている^{4, 5)}。これまでの異種および同種内耳粗抗原の感作は内耳の組織傷害の誘導や、内耳抗体産生の誘導を可能にしたが、再現性や免疫学的解析性が十分でなかった。我々はこれらの課題を解消可能な実験モデルの開発に成功した^{6, 7, 8, 9)}。しかし、さらにこのモデルでの分子生物学的解析には内耳抗原の同定、分離精製の重要な課題が残されている。そこで本研究は内耳抗原精製の予備的研究として、mini whole gel eluter 装置 (BioRad) を用いて、内耳抗原を分子量別に分画し、これら分画蛋白中の内耳自己抗原性を検討した。

[対象と方法]

内耳粗抗原として牛内耳膜迷路のsodium dodecyl 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300 μ gをSDSゲルで27mA, 55分間、蛋白分離泳動した。次いで、このゲルをミニホールゲルエリクター装置に掛けて、100mA, 30分間、泳導分離し、分子量別に14分画した。抗原蛋白回収率は約66%であった。分画蛋白の分子量をSDS-PAGEにて検索した。各分画の含有する蛋白量は10~20 μ gであった。各分画抗原の自己抗原性は本モデルにおける細胞性自己免疫性反応、すなわち抗原感作後1週目での内耳への炎症細胞浸潤の程度にて判定した。個々の分画抗原からSDSを除去した後、フロイント完全アジュバントと混合し、サイクロフォスマイド前処置したC57BL/6マウスの皮下に感作した。感作抗原として分画4から分画8までは、それぞれの1分画の抗原を感作し、分画1~3, 9~11, 12~14は夫々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)への炎症細胞浸潤の程度を厚さ6 μ m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、計3回の実験を行った。各分画抗原感作での浸潤細胞数を平均値 \pm 標準偏差にて表現した。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マイド前処置、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。

[結果]

ミニホールゲルエリクター装置による凍結乾燥粗抗原から14の分子量別分画蛋白群を採取した(図1)。抗原の回収率は約66%であり、各分画中の蛋白量は10~20 μ gであった。各分画4から8までの抗原の単回感作にてリンパ球を主体とした細胞浸潤を蝸牛、前庭に認めた(図2)。浸潤細胞数は各々532 \pm 246、3622 \pm 2310、698 \pm 469、1263 \pm 600、432 \pm 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 \pm 100、83 \pm 39、72 \pm 49と対照群の58 \pm 29と大差なかった。全群間では有意な差($p<0.01$)を認めた(図3)。

[考案・結論]

同装置にて分子量別に14分画に分けた内耳蛋白を我の開発した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。その結果、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。内耳抗原候補には、数多くの臓器非特異的蛋白以外にも、近年、COCH遺伝子由来蛋白、即ち内耳臓器特異的蛋白の存在¹⁰⁾も明らかにされ、臓器特異的内耳蛋白抗原^{11、12)}の可能性も知られている。今回の実験結果は分子量55-66kDaと、38-45kDaの分画蛋白群に明瞭な自己抗原性を認めた。これらの蛋白群には、臓器非特異的蛋白も含むが、さらに内耳臓器特異的とされる40,44,58,63kDaの蛋白群を含んでいる。本モデルでの炎症細胞浸潤やIgGの沈着が他臓器ではなく、内耳に限局した現象であった^{6、7)}。これらの結果は、本実験的迷路炎モデルの臓器特異的自己免疫性を示唆している。ミニホールゲルエリクター装置の特性として、抗原蛋白を14の分画に簡便に分離できる。今回の研究では内耳粗抗原から自己抗原性蛋白群分画への段階的精製が可能であった。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、これらの問題の解決がさらに本研究の進展に繋がる。

[参考文献]

- 1) McCabe BF : Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979 ; 88 : 585-9.
- 2) Shea JJ : Autoimmune sensorineural hearing loss as an aggravating factor in Meniere's disease. *1983 ; 30 : 254-7*
- 3) Harris JP, Aframian D : Role of autoimmunity in contralateral delayed endolymphatic hydrops. *Am J Otol* 1994 ; 15 : 710-6.
- 4) Lehnhard E. : Plotzliche Horstorungen auf beiden seiten gleichzeitig oder nacheinander aufgetreten. *Laryngol Rhinol* 1959 ; 37 : 1-17.
- 5) Terayama Y, Sasaki Y. : Studies on experimental allergic(immune) labyrinthitis in guinea pig. *Acta Otolaryngol(Stockh)* 1964 ; 58 : 49-64.
- 6) Tomiyama S, Jinnouchi K, et al: An animal model for autoimmune inner ear disease. *New frontiers in immunobiology*, edited by Veldman JE, Passali D, Lim DJ. Kulger pub. 2000 ; pp103-111.
- 7) Tomiyama S, Jinnouchi K, et al: Experimental autoimmune labyrinthitis induced by cell-mediated immune reaction. *Acta Otolaryngol(Stockh)* 1999 ; 119 : 665-70.
- 8) Ikesono T, Tomiyama S, et al: Passive transfer of experimental autoimmune labyrinthitis. *Audiolo Neurootol* 2000 ; 5 : 292-9.
- 9) Tomiyama S: Th1 : mediator lymphocytes in experimental autoimmune labyrinthitis. *Acta Otolaryngol(Stockh)* 2001 ; 121 : 673-8.

- 10) Robertson NG, Khetarpal U, et al.: Isolation of novel and known genes from a human fetal cochlea cDNA library using subtractive hybridization and differential screening. *Genomics* 1994 ; 23 : 42-50.
- 11) Ikesono T, Omori A, et al.: Identification of the protein product of the Coch gene (hereditary deafness gene) as the major component of bovine inner ear protein. *BBA* 2001 ; 1535 : 258-65.
- 12) Bculassel MR, Tomasi JP, et al.: Coch5b2 is target antigen of anti-inner ear antibodies in autoimmune inner ear diseases. *Otol Neurotol* 2001 ; 22 : 614-8.

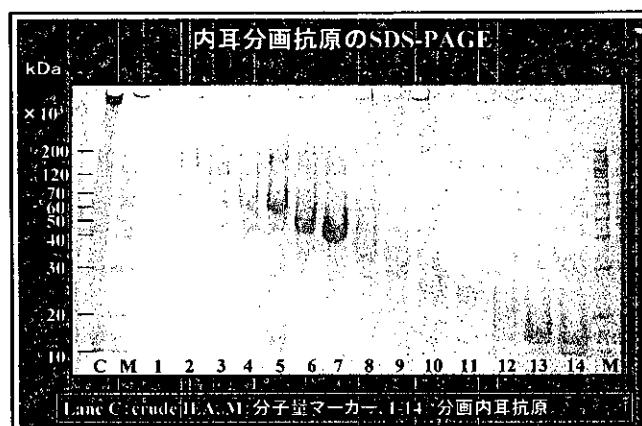


図1 ミニホールゲルエリユターにより泳導分離された内耳抗原蛋白各分画のSDS-PAGE

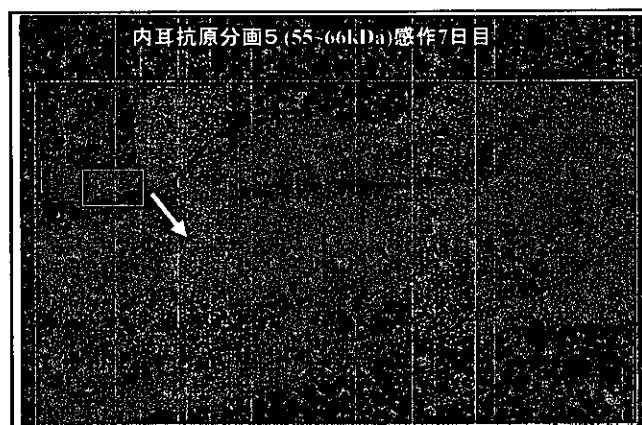


図2 内耳抗原蛋白分画5 (55~66 kDa) の感作マウスでの内耳前庭への炎症細胞浸潤

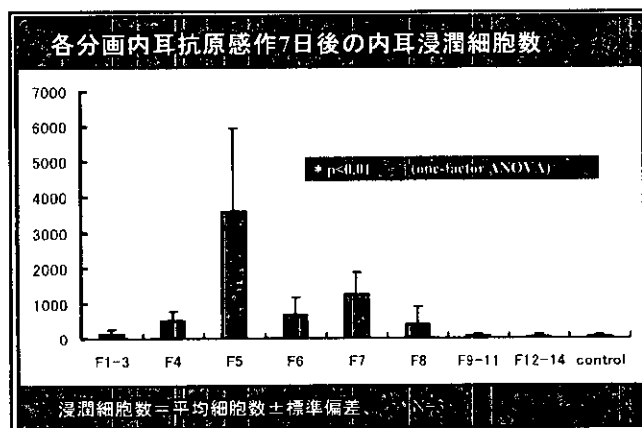


図3 各分画蛋白感作における内耳への浸潤細胞数 (平均値 ± 標準偏差)

28. 救急外来におけるめまい患者の対応－診断学的評価

中村 正、那須 隆

[Abstract]

Diagnostic management for patients with dizziness and vertigo in an emergency room

Tadashi Nakamura, Takashi Nasu

Department of Otolaryngology, Yamagata University School of Medicine

[Purpose] The aim of this study was to evaluate a diagnostic management for patients with vertigo and dizziness in an emergency room.

[Method] One hundred and fifteen consecutive patients with vertigo and dizziness who visited an emergency room in our university hospital during 1998-2001 were assessed for this study.

[Results] Fifteen patients had neurological symptoms and 9 patients had cochlear symptoms. Fifty-five patients complained of an isolated vertigo and 36 patients complained of an isolated dizziness. For a diagnostic management, CT and/or MRI were performed in 88 patients and 11 patients (12.5%) revealed the infarction or hemorrhage in the brain. Gaze-evoked nystagmus tests were investigated in 92 patients and 39 patients (40.0%) had the nystagmus directed toward the one side. Spontaneous and positioning nystagmus were examined under CCD camera in 62 patients and vestibular nystagmus such as horizontal-torsional nystagmus were found in 40 patients (64.5%)

[Conclusions] Although neurological symptoms must be useful to detect the central nervous system disorders in patients with vertigo and dizziness, almost all patients in this study did not complain of neurological symptoms. In all patients except one without neurological symptoms MRI revealed normal findings. The investigation of the nystagmus under the CCD camera can provide the key information for diagnosing as having peripheral vestibular disorders.

[はじめに]

救急診療において「めまい」を主訴として救急搬送されてくる患者は比較的多く、「救急のめまい」における適切な診断と治療はプライマリーケアの面からも重要課題といえる^{1) 2)}。このようなめまいの原因として、一般的には急性発症の末梢前庭機能異常を思い浮かべるが、ときに生命予後に関わるような重篤な疾患が含まれていることもあり³⁾、その扱いには慎重な対応が必要である⁴⁾。しかし、現実には、客観的な情報に乏しい救急のめまいをどのように効率的かつ的確に判断すべきなのか、救急診療担当医にとって悩む場面も多々あるのではないかと想像するが、このためには確固たる確立されたガイドラインを作成する必要があるものの、現時点で満足いくものはまだ存在していない。そこで、本研究では、めまいを主訴として救急搬送された患者の初期診療状況を調査し、救急診療におけるめまい患者の対処に関する問題点と今後の対策を検討した。

[対象と方法]

1998年4月～2001年3月までに山形大学医学部附属病院へ救急搬送された患者は延2508例であったが、その中でめまいを訴えていた患者は115例(4.5%)であった。本研究ではこれらの患者群を対象にして、その診療録から得られた、めまいの性状、随伴症状、眼振、画像所見などに基づいて、めまい救急患者の初期診療の対応について検討した。

【結果】

- 1) 担当診療科：初期診療を担当した医師は、脳神経外科68例、耳鼻咽喉科19例、神経内科14例、循環器内科10例、消化器内科3例、眼科1例であった。
- 2) 患者背景と臨床症状：性別は男性58例、女性57例とほぼ同数であり、年齢は17～91歳（ 61.8 ± 14.1 歳）で、60歳代をピークとする年齢構成を示していた。回転性めまいを訴えた症例は66例（57.4%）、非回転性めまいを訴えた患者は49例（42.6%）であったが、その中で随伴症状を伴ったものは24例に認められた。すなわち、回転性めまいのみを訴えた患者55例および非回転性めまいのみを訴えた患者36例、中枢神経症状を伴った患者15例および蝸牛症状を伴った患者9例であり、さらに、回転性めまい群で蝸牛症状6例、中枢神経症状5例（66例中11例）、非回転性めまい群では蝸牛症状3例、中枢神経症状10例（49例中13例）という内訳であった。
- 3) 臨床検査（図1）：注視眼振検査が最も多く行われ92例（80.0%）に施行されていた。次いでCT・MRI検査88例（76.5%）、血液検査25例（21.7%）、自発・誘発眼振検査19例（16.5%）、脳血管撮影19例（16.5%）、心電図16例（13.9%）が施行されていた。各診療科別に検討すると、CT・MRI検査は脳神経外科医の98.5%、その他の診療科医では57.1%に施行されていたが、耳鼻咽喉科医の施行は26.3%にとどまっていた。一方、注視眼振検査は耳鼻咽喉科医では全例に施行され、脳神経外科医は88.2%比較的高率に施行したものの、その他の診療科では46.4%のみに施行されるにとどまった。さらに、自発・誘発眼振検査は全例が耳鼻咽喉科医により施行され、その他の科で施行されたものはなかった。脳血管撮影は全例脳神経外科医のみが施行した。
- 4) 初診時臨床検査異常出現率（図2）：注視眼振検査は39例（施行92例中40.0%）に異常所見が認められたが、これらの大多数は定方向性水平性あるいは水平回旋混合性眼振であった。一方、CT・MRI検査は11例（施行88例中12.5%）のみに異常が認められていたが（脳梗塞および脳出血）、これらは1例を除きすべての症例で何らかの中枢神経症状を伴っていた。自発・誘発眼振検査の施行率は低いながら16例に異常が出現した（施行19例中84.2%）。
- 5) 眼振性状：耳鼻咽喉科以外の診療科が初期診療を担当した患者96例の中で43例が後日に耳鼻咽喉科を紹介された。すなわち耳鼻咽喉科医が初期診療を担当した患者19例を合わせて計62例にCCDカメラ下眼振検査が施行され、その結果47例（施行62例中75.8%）に何らかの眼振所見が観察された。この中で、初診時注視眼振検査で水平回旋混合性眼振を認めた9名中8名はCCDカメラ下でも同様の眼振性状を示したが、水平性注視眼振が認められていた患者16名中10名は水平回旋混合性眼振と判定された。一方、初診時に注視眼振を認めなかった31名中25例ではCCDカメラ下に眼振が観察され、そのうち20例が水平回旋混合性眼振を示し、さらに注視眼振検査未施行の患者6例中2例に水平回旋混合性眼振が認められた。すなわち62例中40名で水平回旋混合性眼振が認められたことになる。しかし、初診時に注視眼振が認められた25例中5例はCCDカメラ下でも眼振は消失していた。

【考察】

当院は第3次救急担当施設であるが、救急搬送された患者の4.5%がめまいを訴えていたことをみれば、一般病院では救急外来におけるめまい患者の頻度はより高いものと予想される。初期診療は脳神経外科医が最も多く担当したが、本院では、めまいの救急対応における一つの重要なポイントとして中枢疾患を除外するとの観点から脳神経外科医が初期対応を行う機会が最も多かったことがその理由であると考えられる。中枢神経症状を伴う率は115名中15名に過ぎず大多数はめまいのみの症状であったが、中枢神経症状随伴症例15例中10例はCT・MRIで異常所見が発見され、本検査は診断に有効であったといえるが、中枢神経症状を認めない症例100名中CT・MRIで異常を示した例はわずか1例であり、これらの結果は神経学的診察によるスクリーニングが非常に重要であることを示している。めまいは客観的な所見が乏しいが、その中で眼振検査は有効といわれている⁵⁾。本研究でも眼振検査の異常出現率は高く診断に有効な情報が提供され得る検査と考えられたが、特に眼振性状をみると大多数は末梢前庭異常で出現すると考えられている定方向性水平

回旋混合性であったことから、これらの異常を認めた症例は末梢前庭障害である可能性が高いと判断する根拠となりうる。また、体位変換により典型的な眼振が出現すれば良性発作性頭位症と確診できるが、このような症例の頻度は意外に高いので救急外来でも可能であれば頭位変換眼振検査を施行すべきことは指摘されている⁶⁾。本研究では、耳鼻咽喉科医以外で自発・頭位眼振検査を施行した例はなかったが、その他の検査で異常所見を指摘できない例が大多数を占める現状をみれば、これらの検査を可能な限り行うように他科でも行うように啓蒙すべきであり、より客観的に判断できるCCDカメラなどの装置を常置すべきであると結論した。

めまいの救急対応で最も重要なポイントは中枢疾患をいかに除外できるかであるが、このために神経症状などの有無およびCT・MRIなどの画像検査が重要な情報源となることに疑いはないが、全例にこれらの検査を施行することが現在の医療状況で適しているかは別問題である。しかも、中枢神経症状を認めない症例が大多数を占めさらにCT・MRI検査で異常所見が発見される率が極めて低いことなどを考えれば、今後はevidenceの収集を重ね、効率の良いスクリーニングを求めることが課題ではないかと思う。

[参考文献]

- 1) Baloh RW. Dizziness: neurological emergencies. *Neurol Clin* 1998 May ; 16(2) : 305-21
- 2) 小松崎 篤；めまいの救急対応. 耳鼻咽喉科展望 1993 ; 36 : 419-423
- 3) 武田憲昭；急性期のめまいの診断と治療. 耳鼻咽喉科臨床 1999 ; 1 : 106-107
- 4) 渡辺昭司、肥塚 泉、加藤 功；小脳梗塞とめまい. *JOHNS* 1999 ; 15 : 359-364
- 5) 石川和夫；めまい患者の取り扱い—診断に向けての要点—. 耳鼻咽喉科臨床 2000 ; 426-427
- 6) Koelliker P, Summers RL, Hawkins B : Benign paroxysmal positional vertigo : diagnosis and treatment in the emergency department-a review of the literature and discussion of canalith-repositioning maneuvers. *Ann Emerg Med* 2001 ; 37 : 392-398

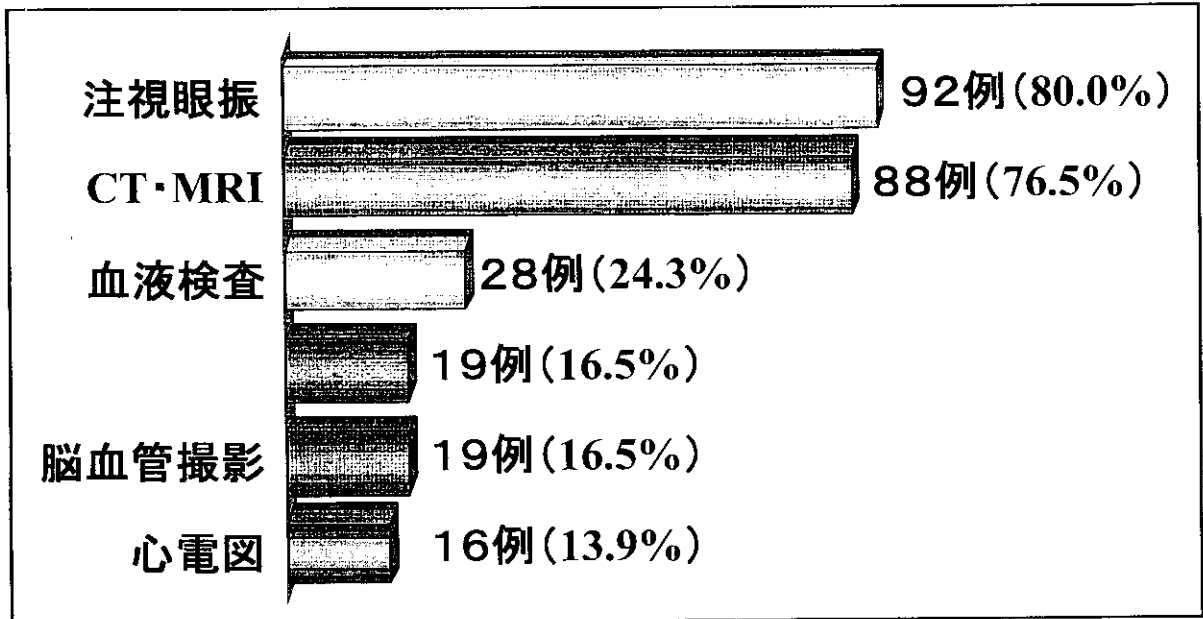


図1 臨床検査施行状況

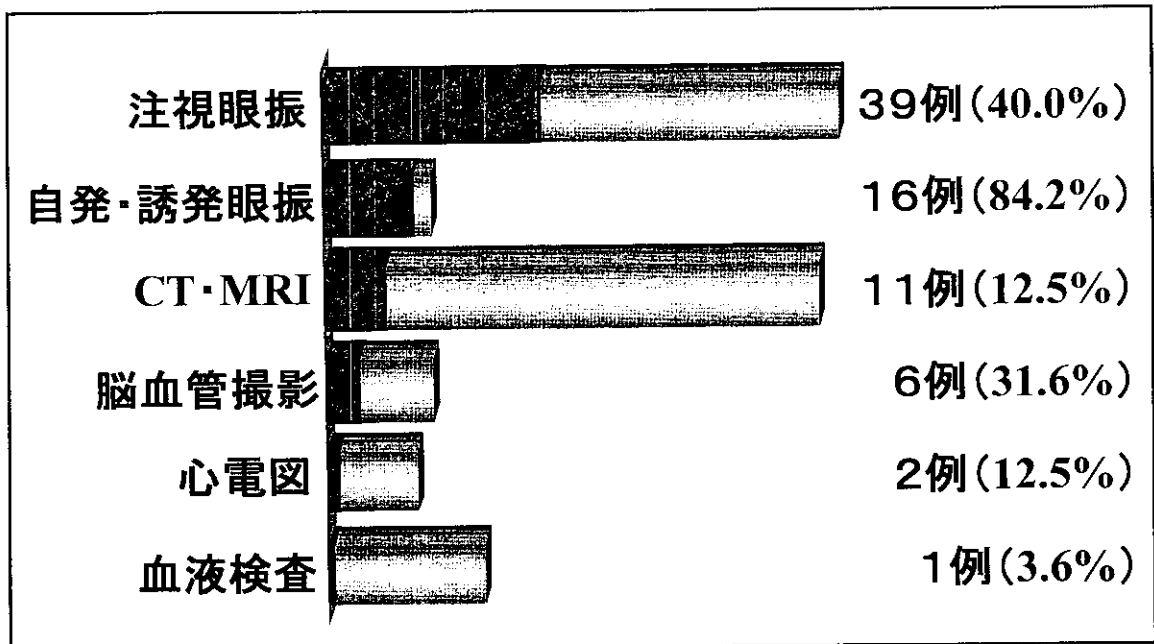


図2 臨床検査異常出現頻度

29. 耳石器障害によるメニエール病めまい発作について

重野浩一郎、奥 竜太、隈上秀高 (国立嬉野病院 耳鼻咽喉科)

[Abstract]

Otolith dysfunction during vertiginous attacks of Meniere's disease

Kohichiro Shigeno (1), Ryota Oku (1), Hidetaka Kumagami (2)

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

Ureshino National Hospital, Department of Otolaryngology (2)

[Purpose] The purpose of this study was to evaluate otolith dysfunction during vertiginous attacks of Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops (DEH).

[Method] Vestibular function tests during vertiginous attacks were carried out daily for a minimum of 5 days on 9 patients with Meniere's disease and 2 patients with DHE. Ataxia was evaluated by a stepping test with the eyes closed. On the other hand semicircular canal dysfunction was evaluated by positional nystagmus (spontaneous nystagmus) observed through an infrared video camera. Otolith dysfunction was determined by ocular torsion (OT) in the sitting position. In the present study we defined otolith dysfunction as a change of OT without spontaneous nystagmus and also as a change of OT without a change of spontaneous nystagmus. OT was obtained on a fundus photograph taken by a scanning laser ophthalmoscope (Rodestock). The angle was measured by projecting a straight line through the center of the papilla and fovea against a horizontal line as a base. Measurements were taken twice and averaged and $OT = (\text{right eye OT} - \text{left eye OT})/2$ was calculated. In our study the abnormal range of OT was found to be over 5.0 degrees and the abnormal change of OT was found to be over 2.5 degrees between the 2 measurements. [Results] While we found ataxia as a result of the stepping test, 6 of the 11 patients had spontaneous nystagmus and 6 of the 11 patients had abnormal change of OT. In the 6 patients with spontaneous nystagmus, 2 patients showed an abnormal change of OT, the direction of which was opposite to the direction of spontaneous nystagmus. Four patients (including 2 patients with DEH) showed no change of OT. In the 5 patients without spontaneous nystagmus 4 patients showed a change of OT. In 2 patients this persisted for over half a year. One patient indicated no change of OT in spite of suffering from ataxia. Finally, Tumarkin otolithic crisis was recognized in 2 of the 5 patients without spontaneous nystagmus. [Conclusion] We found that vertiginous attack of Meniere's disease and DEH can be induced by semicircular canal dysfunction or otolith dysfunction alone. A vertiginous attack of Meniere's disease caused by otolith dysfunction is not unusual. However, it is not clear whether vertiginous attacks are caused by both semicircular canal dysfunction and otolith dysfunction or by both lateral semicircular and vertical semicircular canal dysfunction when the change of OT and spontaneous nystagmus synchronize.