

厚生労働科学研究費補助金
特定疾患対策研究事業

前庭機能異常に関する調査研究

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高 橋 正 紘

平成 15 (2003) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	1
前庭機能異常に関する調査研究	
高橋 正紘	
II. 分担研究報告	
1. 高橋 正紘	5
2. 池園 哲郎	8
3. 伊藤 壽一	11
4. 久保 武	14
5. 工田 昌也	17
6. 竹田 泰三	20
7. 武田 憲昭	22
8. 渡辺 行雄	25
9. 山下 裕司	27
10. 石川 和夫	30
11. 鈴木 衛	32
12. 室伏 利久	34
13. 飯田 政弘	37
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	39
IV. 研究報告	47

I. 総括研究報告

研究要旨 メニエール病を主とする内リンパ水腫の病因と治療の基礎的、臨床的な研究を実施した。患者群の実態調査や疫学調査から、発症や増悪要因が脳疲労であること、発症早期（1年以内）の再発予防の成否が予後を決定することが判明した。バソプレッシンの V2 アンタゴニストの投与は内耳アクアポリン2の活性を低下させ、内リンパ水腫予防効果が示唆された。今後、脳疲労と VP の関連を立証する必要がある。アポトーシス関連酵素阻害剤や抗酸化剤の投与で内耳障害を予防できる可能性が *in vitro* と *in vivo* で示された。内耳の移植神経幹細胞は大部分グリアに分化するが神経栄養因子を産生した。難治性メニエール病の手術治療や GM 鼓室投与は中期的観察でめまい制御には有効であった。内耳に特有な蛋白（Cochlin）の抗体を外リンパ瘻診断ツールとして利用できることが判明した。

分担研究者

池園哲郎	日本医科大学	講師
伊藤寿一	京都大学	教授
久保 武	大阪大学	教授
工田昌也	広島大学	講師
竹田泰三	高知医科大学	教授
武田憲昭	徳島大学	教授
渡辺行雄	富山医科薬科大学	教授
山下裕司	山口大学	教授
石川和夫	秋田大学	教授
鈴木 衛	東京医科大学	教授
室伏利久	東京大学	講師
飯田政弘	東海大学	教授

A. 研究目的

本分科会の目的は、メニエール病を主とする内リンパ水腫の病因、予防、治療をストレスの実態調査、内耳水代謝、フリーラジカルやアポトーシスと異なるレベルから解明することである。具体的には、どのような生活習慣やストレスが発症や増悪と関わるか、内リンパ水腫の原因物質であるバソプレッシンのアンタゴニストによる予防、治療は可能か、可逆病変から不可逆病変への移行を薬物により予防可能か、不可逆病変を再生医療で治療する可能性などである。

B. 研究方法

1) 内リンパ水腫の経年的進行を知るために、患者群（n=120-180）で罹病期間と病態進行度を調べた。発症・増悪要因を明らかにするために、ストレスの関わり、苦痛度、自覚的な発症増悪要因を診療録とアンケートから調査した。疫学調査で

登録された発症1年以内のメニエール病180名を追跡調査し、発症3年後のめまい発作、難聴を調査した。

2) ラット内耳で AQP2 を蛍光抗体法と mRNA で確認し、VP のリセプター阻害剤 OPC-31260 をラットに静脈投与し、AQP2 の mRNA の変動を調べた。ラット蝸牛に液注入で内リンパ水腫を作成し、外リンパ液中の K イオンを測定した（メニエール病におけるめまい発作の機序）。

3) アポトーシス関連酵素のカスパーゼ、カルパインを GM 投与後の感覚細胞で調べた。アポトーシス制御、ヒートショックプロテイン（HSP）誘導による障害阻止の可能性を *in vivo* で調べた。SM の前庭障害に対する抗酸化剤の効果を、モルモットの全身と局所投与で対照群と比較した。さらに難治メニエール病患者 25 名に抗酸化剤の効果を調べた。

4) 6 週齢マウス内耳に EGFP トランスジェニックマウスの神経幹細胞の培養浮遊液を移植し、28 日目の側頭骨凍結切片標本で神経細胞、グリア細胞の分化を同定し、神経栄養因子の産生を調べた。
5) 内耳特有の蛋白 Cochlin P63 アイソフォームの N 末端ポリペプチドの抗体と、ヒトの外リンパ液、脳脊髄液、血清、唾液の反応性をウェスタンブロットで調べた。

6) GM 鼓室投与（n=25）と内リンパ嚢開放術（n=26）を施行された難治性のメニエール病と遅発性内リンパ水腫患者の中期治療成績（術後平均 29 ヶ月）を調べた。中耳圧治療法（メニエット）の効果を難治性メニエール病患者 5 名で調べた。（倫理面への配慮）

動物実験では各研究施設の動物実験規定を遵守

し、必用に応じて倫理委員会の承認を得て実施した。ヒトを対象とした臨床的研究では研究内容を十分に説明し、同意の得られた患者を対象として行った。

C. 研究結果

- 1) 病態進行度変化の確率の試算で、低音障害の約半数が10年後に不可逆病変に変化した。発症1年を超えると不可逆病変の割合が急増し(4%→39%)、苦痛軽減例は急減した(70%→33%)。発症増悪要因は多忙、睡眠不足が突出し、20代で睡眠不足、40代で職場対人関係、60代で家庭トラブルが目立った。患者群は熱中行動、発散手段の不足、対人関係重視の傾向があった。登録例108名は発症3年目で29%にめまいが継続していた。
- 2) AQP2が蝸牛の血管条ほかに確認された。VPのレセプタ阻害剤OPC-31260の静注はAQP2のmRNAの発現を低下させた。人工的内リンパ水腫で外リンパ液中のKイオン濃度が上昇した。
- 3) アポトーシス関連酵素が内耳感覚細胞で確認され、GM投与で感覚細胞はアポトーシスからネクローシスに移行した。カスパーゼ、カルハインの阻害剤の同時投与は、感覚細胞の生存率を向上させ、作用機序の異なる薬剤併用で細胞生存率がさらに向上した。SM投与モルモットでエダラボンの正円窓留置でもっとも回復が早かった。
- 4) 内耳の移植神経幹細胞の大多数はグリアに分化し、神経栄養因子を産生した。
- 5) 精製Cochlin抗体はヒト外リンパで検出されたが、脳脊髄液、血清、唾液で検出されなかった。
- 6) メニエール病のGM鼓室投与群(処置後平均24.5ヶ月)でめまい発作は術前に比べ著明に減少し、聴力は悪化しなかった。内リンパ嚢開放術群でめまい発作は88%に改善し、聴力改善も見られた。

D. 考察

内リンパ水腫の社会的病因：ライフスタイル、行動特性、気分転換手段のアンケート調査、患者の自覚的な発症増悪要因の調査から、ストレスの実体が脳疲労と判明しつつある。患者群は熱中行動や事前に心配する、対人関係重視、娯楽や汗を流す手段の不足が特徴的である。早期は自然治癒するが、原因が解消されないと再発し、1年を超えると不可逆病変に移行しやすい。発症早期の内リンパ水腫では脳疲労対策が要と思われる。今後は前向き調査で裏付ける必用があろう。

内リンパ水腫とVP-AQP2系の関わり：VPのレセプタAQP2が内耳に証明され、V2アンタゴニスト投与で内耳AQP2の活性が抑制された。内リンパ水腫がVP-AQP2を介して生成されることは確定的と言える。脳疲労→血中VP高値の持続→内リンパ水腫生成→自然軽快→再発が理解できる。VPアンタゴニストの実用化が課題である。

内耳障害の予防・治療：内リンパ水腫の不可逆病変予防には、アミノグリコシドの内耳障害の予防研究が参考になる。GM/SMの障害がアポトーシス関連酵素の阻害剤や抗酸化剤で*in vitro*や*in vivo*で軽減された。今後、投与時期、投与方法を煮詰める必要がある。移植神経幹細胞の大多数はグリアに分化した。神経細胞に分化誘導する手段の発見が待たれる。

外リンパ瘻診断：外リンパ瘻の診断は試験的鼓室開放によっていたが、Cochlinの抗体により迅速簡便に診断可能となる。実用化が望まれる。

内リンパ水腫の手術治療：メニエール病難治例に従来からGMの鼓室投与や内リンパ嚢開放術が施行されてきた。今回の調査でめまい発作に効果的なことが確認された。別の苦痛度調査からは、めまいの苦痛度は必ずしも大きくはないので、早期の再発予防に重点を置くべきであろう。

E. 結論

- 1) 内リンパ水腫患者の各種調査から、脳疲労が有力な病因として絞り込まれた。
- 2) VPの内耳AQP2を介しての内リンパ水腫生成が、V2レセプタアンタゴニストの投与でAQP2のmRNAが抑制されることで、確認された。
- 3) アポトーシス関連酵素の阻害剤や抗酸化剤の投与で、内耳障害を予防できることが立証された。再生医療の実用化はまだ先であるが、神経幹細胞移植で内耳の修復機能を見込める可能性がある。
- 4) 内耳固有蛋白の抗体による外リンパ瘻診断検査が確立されつつある。
- 5) 手術治療はめまいに有効であるが、今後は早期の再発予防に重点を置くべきである。

F. 健康危険情報

今回の調査から、脳疲労が内リンパ水腫を起こす最大の危険因子と示唆された。再発や進行予防には、睡眠不足や多忙を避け、娯楽やスポーツの実践が勧められる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・高橋正紘：メニエール病—発症増悪要因を探る—耳喉頭頸 74:837-841,2002.
- ・池園哲郎：めまい・難聴遺伝子 COCH のプロテオーム解析. *Equilibrium Res* 61:47-53, 2002.
- ・伊藤壽一：内耳感覚細胞再生による平衡障害の改善. *Equilibrium Res* 61:109-111,2003.
- ・Fukushima M, Kitahara T, Uno Y, Fuse Y, Doi K, Kubo K: Effects of intratympanic injection of steroids on changes in rat inner ear aquaporin expression *Acta Otolaryngol.* 122:600-606,2002.
- ・Takumida M, Anniko M, Shimizu A, Watanabe H: Neuroprotection of vestibular sensory cells from gentamicin ototoxicity obtained using nitric oxide synthase inhibitors, reactive oxygen species scavengers, brain-brain-derived neurotrophic factors and calpain inhibitors. *Acta Otolaryngol* 123:8-13,2003.
- ・Sawada S, Takeda T, Kitano H, Takeuchi S, Kakigi A, Azuma H. Aquaporin-2 regulation by vasopressin in the rat inner ear. *Neuroreport* 13:1127-1129,2002.
- ・Kitahara K, Nakagawa A, Fukushima M, Horii A, Takeda N, Kubo T: Changes in Fos expression in the rat brainstem after bilateral labyrinthectomy. *Acta Otolaryngol* 122: 620-626,2002.
- ・麻生伸, 木村寛, 十二町真樹子, 山本森弘, 藤坂実千郎, 武田精一, 渡辺行雄：メニエール病へ移行した急性低音障害型感音難聴の特徴. *Audiology Japan* 45:155-160,2002.
- ・山下裕司：内耳への薬物輸送システムによる治療への応用. *Equilibrium Res* 61:104-108, 2002.
- ・石川和夫, Wang Yan, 柴田豊, 他：めまいと歩行分析. *耳鼻臨床* 95:427-436,2002
- ・Otsuka K, Suzuki M, Furuya M: Model of benign paroxysmal positional vertigo mechanism using the whole membranous labyrinth. *Acta Otolaryngologica* (in press).
- ・Ohki M, Matsuzaki M, Sugawara K, Murofushi T: Vestibular evoked myogenic potentials with contralateral delayed endolymphatic hydrops. *Eur Arch Otorhino-*

laryngol 259:24-26,2002.

- ・飯田政弘：めまい検査 眼球運動検査 裸眼下での検査. *耳喉頭頸* 75, 2002 (投稿中)

2. 学会発表

- ・高橋正紘, 大貫純一, 小田桐恭子, 原田竜彦：内リンパ水腫の病態進行に見られる規則性. 第12回日本耳科学会, *Otology Japan* 12:489, 2002.
- ・Ikezono T, Shindo S, Lishu L et al: Proteomic analysis of the inner ear: Identification of the COCHLIN isoforms and their importance in the pathophysiology of DFNA9-induced Meniere's disease. Seattle WA, Sept, 2002.
- ・Ito J: Transplantation of neural stem cells into the mouse inner ear. The 36th Karolinska Institute Nobel Conference, Krusenber, Sweden, June, 2002.
- ・土井勝美, 福嶋宗久, 中川あや, 久保武, 西村将人, 西池季隆, 杉山視夫, 雑賀孝昇：内リンパ嚢手術と内リンパ水腫. 第61回日本めまい平衡医学会, 富山, 2002年11月.
- ・工田昌也, 清水 顕, 夜陣紘治. ゲンタマイシンによる前庭感覚細胞障害の各種薬剤による予防効果. 第12回日本耳科学会. 東京, 2002年10月.
- ・Takeda T, Sawada S, Takeda S, Kitano H, Suzuki M, Takeuchi S: The effects of V2-antagonist (OPC-31260) on experimental hydrops in guinea pigs. The 39th Inner Ear Biology, Liège, Sept, 2002.
- ・Nakagawa A, Uno A, Horii A, Kitahara T, Takeda N, Kubo T: Fos induction in the amygdala by hypergravity and its relation to motion sickness in rats. The 22nd Barany Society Meeting, Seattle, USA, Sept, 2002.
- ・Y Watanabe: Three dimensional analysis of disequilibrium in cases with unilateral vestibular disorders. The 22nd Barany Society Meeting, Seattle (USA), Sept, 2002.
- ・Yamashita H, Sugahara K, Shimogori H: The effect of intra-cochlear drug administration against the acoustic trauma. The 39th Inner Ear Biology, Liege, Sept, 2002.
- ・Ishikawa K, Wang Y, Shibata Y, Itasaka Y: Evaluation of human locomotion in patients with vertigo depicted by trajectories of center

of force and foot pressure progression. The 22nd Barany Society Meeting, Seattle, USA, Sept, 2002.

- Otsuka K, Suzuki M, Furuya M, Hagiwara A, Ogawa Y, Takenouchi T: A model experiment of BPPV mechanism using the whole membranous labyrinth. The 22nd Barany Society Meeting, Seattle, USA, Sept, 2002.
- Matsuzaki M, Murofushi T: Click-evoked potentials on the neck of the guinea pig; an experimental animal model of the vestibulo-colic reflex by clicks? The 22nd Barany

Society Meeting, Seattle, USA, Sept, 2002.

- Masahiro Iida: Does the vertical semicircular canal influence the subjective visual vertical? The 12th meeting of European Neurological Society, Berlin, Germany, June, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
なし

II. 分 担 研 究 報 告

研究要旨 1) 内リンパ水腫の病態進行度（オージオグラムから判定）変化の確率を元に試算すると、発症 10 年で全患者の約半数が不可逆病変に移行した。病態進行度を指標とすると、急性低音障害型感音難聴はメニエール病よりもより軽症、緩慢な病型と判断された。2) 内リンパ水腫患者の 6 割以上がストレスの関わりを自覚し、発症増悪要因は男女、世代で異なっていた。20 代は睡眠不足、30 代は多忙、40 代は職場対人関係、60-70 代は家庭トラブルが突出していた。タイプ A の熱中因子、娯楽や運動の不足、調和的な対人関係重視が疲労蓄積の要因と推測された。これらは即、再発予防対策に利用すべき項目である。3) 内リンパ水腫患者の治癒を定義し、治癒例の実態を調べた。苦痛軽微例の割合は病態進行と共に減少し、発症 1 年を過ぎると急減した。治癒例と進行例の間で患者のプロフィールに違いは見られなかった。4) 健康被験者 5 名にパラボラフライト中の μG でコリオリ刺激を与え、身体移動を直線加速度計で記録した。1G では慣性入力で明らかな身体移動が記録されたが、 μG では記録されなかった。外界空間座標における Z 軸規定が耳石の最重要な機能と結論された。

A. 研究目的

- 1) 1999 年にメニエール病の重症度分類の一環として報告された、病態進行度の分類を一部改変し、これを指標として内リンパ水腫の長期予後を調べた。
- 2) 内リンパ水腫の発症増悪要因を明らかにするため、患者群を男女別、世代別に調査分析した。同時に、一般勤労者と患者群の行動特性の違いを明らかにし、発症に占める役割を考察した。
- 3) 内リンパ水腫患者で自覚的苦痛度を指標の一つに取り入れ、治癒を定義した。これらが病態進行度と罹病期間とどう関わるかを調べ、内リンパ水腫の治癒と進行を分ける要因を分析した。
- 4) μG における空間識を明らかにするため、航空機搭載用のコリオリ刺激装置を作製し、同一被験者で 1G と μG で身体移動と眼球運動を記録分析した。

B. 研究方法

- 1) メニエール病 92 名、急性低音障害型感音難聴 66 名の計 158 名を調査対象とした。これら患者のオージオグラムの原則 2 ヶ月毎の病態進行度の変化を集計し、各病態進行度の変化の確率を求めた。この確率から経年的な病態進行をシミュレーションした。さらに病態進行度と罹病期間の関係、病態進行度を指標とした場合の急性低音障害型とメニエール病の違いを調べた。
- 2) 内リンパ水腫患者に面接と郵送アンケート調

査を行い ($n=120-170$)、ストレスとの関わり、発症増悪要因の内容を記載してもらった。これらの結果を男女別、世代別に分析すると共に、患者群と一般勤労者群の行動特性と気分転換手段の違いを明らかにした。

3) 内リンパ水腫の治癒を、(1)聴力が正常、(2)苦痛がゼロか軽微、(3)再発がない、と定義した。苦痛度は、耳圧迫感、めまい、耳鳴、難聴、日常生活制限について、5 段階で評価した。郵送アンケートの苦痛度と最新の病態進行度、罹病期間との関係を調べた。多様な年齢、性、罹病期間、病態進行度の症例を挙げ、治癒と進行を分ける要因を分析した。

4) 懸垂式電動回転装置を製作し、1G と μG の定速回転中に頭部を前屈させ、その際の身体移動を直線加速度計、眼球運動を CCD ビデオカメラで記録した。1G では毎秒 50,100,150 度の右回転で、 μG はパラボラフライト中の 20 秒弱を利用して毎秒 100 度の右回転で実験した。同一被験者 5 名を対象に、各フライトで各人が 5 回の実験を受け、計 2 回飛行した。身体移動は加速度記録から移動距離を求めた。

C. 研究結果

1) 低音障害の改善の確率は 43%、正常聴力の再発の確率は 40%で、高音障害へ移行の確率は低いが (7%弱)、移行後は変動の確率が大きく低下した。これらの確率を元に進行をシミュレーション

すると、低音障害 100 名のうち発症 10 年後には不可逆病変が 47 名に達した。実際の症例の集計では、発症 1 年以内で不可逆病変は稀であるが、1-3 年では 39.4% に急増した。急性低音障害型感音難聴で不可逆病変は稀で、罹病期間と共に内リンパ水腫に占める割合は減少した。

2) 内リンパ水腫患者の 6-8 割が、発症や増悪にストレスの関わりを自覚していた。発症増悪要因で多いのは、多忙、睡眠不足が突出し、職場対人関係、家庭トラブルの順であった。男性は仕事関連が、女性は家庭関連の要因が多かった。20 代は睡眠不足、30 代は多忙、40 代は職場対人関係、50 代は全世代的傾向、60 代は家庭トラブルが突出していた。患者群は一般群に比べ、タイプ A の中の熱中行動や事前に心配するが有意に強く、娯楽や運動が不足し、対人関係を重視する傾向が著しかった。これらは脳疲労の蓄積が病因であることを示唆する。

3) 苦痛度の合計点は病態進行度と密接に関連していた。聴力正常群で苦痛ゼロは 30% に過ぎず、苦痛軽微例（合計 2 点以下）でも 64% に過ぎなかった。苦痛度ゼロの割合は発症 3 ヶ月以内では 40%、1-3 年では 20% に減少した。苦痛軽微例の割合は発症 1 年を過ぎると、70% から 33% に急減した。進行例や罹病長期例は苦痛度が大きい。初診時にはいずれも低音障害であり、発症早期の再発予防の成功か否かが治癒と進行を分けると言える。

4) 1G ではコリオリ刺激による慣性入力で、全例に明らかな身体移動が記録された。 μ G では慣性入力に対する身体移動は記録されず、わずかではあるがコリオリの力による頭部の揺らぎの影響が記録された。 μ G では奇妙な移動感覚は希薄で、むしろ周囲が移動する感じを訴えた。一方、眼球運動は 1G に比べ弱い、明らかに記録された。これらの結果は、 μ G では外界空間に依存する制御が成立しないことを示していた。

D. 考察

1) 病態進行度を指標とすると、罹病期間別集計からも変化の確率を元にしたシミュレーションからも、内リンパ水腫の長期予後は不良であった。不可逆病変（高音障害、全音域障害）は発症 1 年以内では稀であるが、1 年を超えると急増するので、発症 1 年以内の再発予防が肝要なことが裏付けられた。メニエール病と急性低音障害型感音難聴では、後者の割合は進行例に少なく罹病期間の

延長とともに減少した。これより、急性低音障害型感音難聴は内リンパ水腫の軽症あるいは緩慢な病型と推測された。

2) 内リンパ水腫患者は、a) 発症にストレスの関わりを自覚し、b) 発症や増悪要因として肉体的精神的疲労の項目を挙げ、c) 疲労を招く行動特性があり、d) 娯楽や運動が不足し、e) 調和的な対人関係を重視する、傾向が見られた。これらはすべて脳の疲労を招く点で一致し、発症要因として挙げられてきたストレスの実体は脳疲労と思われる。睡眠不足感が一般群に比べ高率（35.4%/23.5%）なこと、娯楽や汗をかく手段の不足は、疲労回復を妨げる要因と思われる。

3) 従来、内リンパ水腫の治療成績や予後の指標に、聴力程度やめまい発作の頻度が利用されてきた。患者の苦痛度を指標とすると、従来の尺度が不十分なことが判明した。聴力正常は治癒や治療効果を意味するものではない。苦痛度は病態を反映するが、さらに鋭敏な指標と思われる。発症 1 年を超えると苦痛軽微例の割合が急減し、発症早期の再発予防の重要性を示していた。症例の分析から、内リンパ水腫の治癒と進行は内耳の病態ではなく、個人の毎日の生活で決まることが、推測された。

4) μ G 環境では前庭器を刺激すると、眼球は動くが身体の移動は起こらないことが判明した。これより、従来から言われてきた前庭脊髄反射的な神経回路ではなく、慣性入力が外界空間座標を移動させ、これが身体座標を移動させることで身体が移動する、と結論される。 μ G では重力による Z 軸方向が規定されないため、外界空間の移動が意味を持たない。このため、外界依存型制御から自己中心型制御に変化を強いられる、と推測された。

E. 結論

1) 病態進行度の確率を元にした試算から、低音障害は 10 年後に約半数が不可逆病変に変化する可能性が示唆された。発症 1 年以内は自然治癒の確率が高いが、1 年を超えると急激に低下する。急性低音障害型感音難聴はメニエール病に比べ、より軽症、緩慢な病型と推測される。

2) 内リンパ水腫患者は脳疲労を招きやすいライフスタイル、行動特性、発散手段の不足がある。男性は仕事関連、女性は家庭関連の要因が多い。十分な睡眠、仕事量の減少、娯楽やスポーツなど発散手段の確保が、再発予防に不可欠と言える。

3) 内リンパ水腫患者の病態評価には、患者自身に

よる苦痛度がより鋭敏な指標であった。苦痛度からも発症1年が治癒と進行の境であることが判明した。治癒と進行を決める要因は、内耳病態ではなく、患者を取り巻く生活の中にある。

4) μ G 環境では前庭器を刺激しても身体移動は起こらない。これより、1G 環境では脳内の外界座標が身体制御の鋳型として機能すること、耳石器の最重要機能は外界座標のZ軸規定である、と結論できる。

F. 健康危険情報

内リンパ水腫（メニエール病，急性低音障害型感音難聴）の発症や増悪には，睡眠不足や多忙による脳疲労が深く関わる。現時点での進行予防の最重要課題は，脳疲労を避けること，疲労の回復促進をはかることである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・高橋正紘：メニエール病—発症増悪要因を探る—。耳喉頭頸 74:837-841,2002.
- ・高橋正紘：Meniere 病（内リンパ水腫）。日本医師会雑誌 127:10,2002.
- ・Hitouji K, Takahashi M, Iida M, Ohnuki J, Furuya H. Spatial reference and standing posture during high-speed Coriolis stimulation. Aviat Space Environ Med 73:865-871,2003.
- ・高橋正紘，大貫純一，小田桐恭子，飯田政弘：内リンパ水腫の聴力変動に見られる規則性。Otology Japan, 印刷中，2003.
- ・高橋正紘：治療を見据えた診断基準と重症度分類。Equilibrium Res, 印刷中，2003.

2. 学会発表

- ・関根基樹，高橋正紘，小田桐恭子，飯田政弘，武岡元，栗山可奈，後藤壮輔，宮内孝典：パラボラフライトにおけるコリオリ刺激実験。第61回日本めまい平衡医学会，Equilibrium Res 61:290,2002.
- ・白田周三，小林修，高橋正紘，関根基樹，小田桐恭子，飯田政弘，武岡元，栗山可奈，後藤壮輔，宮内孝典：コリオリ刺激下の身体移動と眼球運動。第61回日本めまい平衡医学会，Equilibrium Res 61:319,2002.
- ・飯田政弘，高橋正紘，灰田宗孝：光トポグラフィを用いた末梢前庭と大脳皮質の関係につ

いての検討。第61回日本めまい平衡医学会，Equilibrium Res 61:321,2002..

- ・小田桐恭子，高橋正紘，大貫純一，飯田政弘：徹底した生活指導が奏功したメニエール病の一症例。第61回日本めまい平衡医学会，Equilibrium Res 61:362,2002.
- ・高橋正紘：治療を見据えた診断基準・重症度分類。第61回日本めまい平衡医学会，Equilibrium Res 61:286,2002.
- ・高橋正紘，大貫純一，小田桐恭子，原田竜彦：内リンパ水腫の病態進行に見られる規則性。第12回日本耳科学会，Otology Japan 12:489,2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書
前庭機能異常に関する調査研究
分担研究者 池園 哲郎 日本医科大学講師

研究要旨 メニエール病と鑑別を要する重要な診断として外リンパ瘻があげられる。外リンパ瘻は外傷など明らかな誘因がある場合を除けばその診断に苦慮する事が多い。このため外リンパ瘻がメニエール病と診断されている症例も少なからず存在すると言われている。外リンパ瘻の診断基準では試験的鼓室開放術を行ない、外リンパ液の漏出を確認することで診断を確定する。しかし明らかな外リンパ漏出を認めない例があること、診断のために手術を受ける必要があることなどの問題も残されている。そこで、今までに外リンパ瘻の術前診断するため様々な方法が検討、報告されてきた。しかし、現在その技術は確立されていない。

一方我々は内耳のプロテオーム解析を行い報告してきた。その成果の一つとして外リンパ中に、**Cochlin-Tomoprotein (CTP)** という外リンパ新規蛋白を見出した。今回我々はこの CTP に対する抗体を作成し血液、唾液、髄液にこの蛋白が存在するか否か検討した。その結果、CTP は外リンパ以外には存在せず、外リンパ特異的蛋白であることが判明した。CTP を中耳に検出する臨床検査、は外リンパ瘻の診断に非常に有用であると考えられた。

A. 研究目的

我々の研究目的は、メニエール病の早期診断・早期治療である。初期のメニエール病、すなわち病変がまだ可逆的である時期に、これを的確に診断し、治療を開始することがメニエール病治療のキーポイントである。初期メニエール病の重要な鑑別診断として外リンパ瘻があげられる。外リンパ瘻はその症状、病歴、検査所見が非常にメニエール病に似通っており、その鑑別診断が難しい症例があること、メニエール病と診断されている患者のなかには外リンパ瘻が含まれていること、等が以前から指摘されている。さらに外リンパ瘻はその診断が難しく、外傷など明らかな誘因があるもの以外、診断に苦慮する事が多い。外リンパ瘻の診断基準では試験的鼓室開放術を行ない、外リンパ液の漏出を確認することで、診断を確定するとされている。しかし明らかな外リンパ漏出を認めない例があること、診断のために手術を受ける必要があることなどの問題も残されている。そこで、今までに外リンパ瘻の術前診断するための様々な技術が検討、報告されてきた。しかし、広く臨床応用される技術は確立していない。的確に診断し早期に手術すれば、外リンパ瘻の難聴、めまい、平衡障害は改善する。内耳窓からの外リンパ漏出の視認以外に確定診断法が無い外リンパ瘻の生化学的診断法を確立したい。

B. 研究方法

<抗 Cochlin-N 末端抗体（抗 LCCL 抗体）の作成>

Cochlin 全長蛋白 P63 アイソフォームの N 末端、LCCL 領域に特異的な抗体を作成した。LCCL 領域の抗原ポリペプチドを、アジュバントと混合し、ウサギの皮下に 2-3 週間毎に繰り返し免疫した。血清を分離、Protein A とアフィニティーカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。

<抗体の特異性の確認>

抗体の特異性は、ウシの内耳組織により確認した。

<検討対象となる試料>

ヒトの中耳に存在し得る外リンパ以外の体液として、CSF、血清、唾液を用いた。ヒト外リンパは人工内耳症例で採取、同意を得て用いた。

<ウェスタンブロッティング、一次、二次抗体反応、検出反応>

上記試料と抗体との反応性をウェスタンブロッティングで検査した。1 次抗体としては、抗 LCCL 抗体を antibody dilution buffer で 1000 倍に希釈、2 次抗体としては、ヤギ由来 anti rabbit IgG antibody を 1000 倍に希釈したものをを用いた。その後、化学発光キット (ECL plus) を用いて化学発光させ、フィルムに感光させた。

C. 研究結果

ヒト外リンパでは、約 16kDa に明瞭な細目のバンドが検出され、その分子量から Cochlin

ーN末端フラグメント蛋白と考えられた。ウシ外リンパではやや幅の広い 16kDa のバンドが検出された。

一方、ヒト CSF, ヒト血清, ヒト唾液には、この抗体で検出される蛋白は認められなかった。

D. 考察

我々は 1998 年より、内耳に発現する遺伝子を蛋白レベルで解析するためウシ内耳を用いたプロテオーム解析を開始した。発現蛋白の種類、量は各臓器に特異的なパターンを呈する事が知られている。我々は内耳蛋白の中でも特に Cochlin に着目しそのアイソフォーム、p 63, p 44, p 40 を同定、遺伝子発現の多様性を明らかにした。これらの内耳組織アイソフォームパターンの解析の結果、外リンパ中にも Cochlin のアイソフォームが存在することが予想されたため、外リンパの解析を行った。その結果、上記のように、抗 Cochlin-N 末端抗体(抗 LCCL 抗体)により検出される分子量 16kDa 蛋白をみいだした。この蛋白は、全長ヒト Cochlin の先端部分が切り取られた形(Cochlin-N 末端フラグメント)をしていることから、この蛋白を、Cochlin-Tomoprotein (CTP) と名付けた。

CTP の発現パターンを解析した結果、CTP は外リンパ特異的に発現していることが明らかになった。このことは、CTP が外リンパ瘻診断に有用である可能性が高い事を意味している。

CTP の分子量は 16kDa で、p 63 と p 44 の分子量の差に大体一致することから、CTP は、おそらく LCCL module そのものであることが推察される。LCCL module そのものが独立した蛋白として存在する例には知られておらず、生物学的にも非常に興味深い分子である。さらに我々は今後、CTP の機能を探っていく計画を立てている。CTP の機能が判明すれば Cochlin の機能を推察する上でも非常に役立つであろうと考えられる。また、CTP は非症候性優勢遺伝性難聴 DFNA9 の突然変異部位、全てを含んでいる可能性が高く、DFNA9 発症メカニズムを解明する上でも重要な蛋白である。

E. 結論

メニエール病の重要な鑑別診断の一つである外リンパ瘻の新たな診断法について研究を行った。その結果、外リンパ中に新規蛋白 CTP を見いだした。この蛋白は、外リンパ瘻の生化学的確

定診断に有用な蛋白である事を示した。外リンパ瘻の早期確定診断、早期治療は、末梢性難聴・めまい疾患の診断特異性、治療成績の向上をもたらすと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・池園哲郎：めまい・難聴遺伝子 (COCH) のプロテオーム解析. *Equilibrium Res* 61(1):47-53,2002.
- ・池園哲郎：慢性めまいの間診 *ENTONI* 3:8-15,2002
- ・池園哲郎：立ち直り反射と偏倚現象. *耳鼻咽喉科 Q&A* 六法出版,東京, pp316-317,2002.

2. 学会発表

- ・Omori A, Ikezono T, Ichinose S et al: Identification of COCH gene product as the major component of bovine inner ear with proteomic analysis. The 14th Meeting of Methods of Protein Structure Analysis, Sept 2002, Valencia, Spain.
- ・Ikezono T, Shindo S, Lishu L et al: Proteomic analysis of the inner ear: Identification of the COCHLIN isoforms and their importance in the pathophysiology of DFNA9-induced Meniere's disease. The 22nd Meeting of Barany Society, Sept 2002, Seattle, USA.
- ・遺李麗淑, 池園哲郎, 新藤晋ら: 伝性難聴 DFNA9 病因遺伝子 COCH のアイソフォーム. 第 103 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2002, 5, 東京.
- ・新藤晋, 池園哲郎, 李麗淑ら: 発生過程における Cochlin の発現. ラットを用いた研究第二報. 第 61 回日本平衡神経科学会総会, 2002, 10, 富山.
- ・池園哲郎: シンポジウム「メニエール病の治療」メニエール病と遺伝子治療. 第 61 回日本平衡神経科学会総会, 2002, 10, 富山.
- ・池園哲郎, 新藤晋, 李麗淑ら: 外リンパ特異的蛋白による外リンパ瘻診断試み 第 1 報. 第 12 回日本耳科学会総会, 2002, 10, 東京.

H. 知的財産権の出願状況

発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

出願番号：特願2002-187479

出願日：平成14年6月27日

出願人：日本医科大学，三菱化学株式会社

研究要旨 メニエール病などの高度平衡機能障害において、積極的に内耳障害を改善する方法として、内耳に各種神経栄養因子を投与する方法が考えられる。しかし、これらの方法は限られた期間しか神経栄養因子を内耳に供給することができない。一方我々は内耳に種々の幹細胞を移植し、内耳の感覚細胞を再生させようとする試みを行っている。細胞移植による細胞治療は、障害された組織を再生させる有用な手段のひとつとして考えられるが、栄養因子の供給に関しても、長期にわたる供給の可能性を秘めている。そこで動物を使い神経幹細胞を内耳の移植し、栄養因子などを産生するグリア細胞などに分化するかどうか検討した。その結果内耳に移植された細胞のほとんどがグリア細胞に分化した。神経栄養因子を産生しうることがわかった。したがって、神経幹細胞の移植は内耳における神経栄養因子の長期投与方法の一つとなり、障害を受けた内耳の保護作用、また再生作用のあることが示唆される。

A. 研究目的

メニエール病などの高度平衡機能障害の治療研究において、その病態の解明が主体をなすことは論をまたない。しかし、現実の臨床の場では、反復するめまいの制御と進行する難聴の予防に力点がかけられる。積極的に内耳障害を改善する方法として、内耳に各種神経栄養因子を投与する方法が考えられる。動物実験では、浸透圧ポンプや遺伝子導入が神経栄養因子の投与方法として試みられており、その有用性が実証されている。しかし、これらの方法は限られた期間しか神経栄養因子を内耳に供給することができない。

一方我々は内耳に種々の幹細胞を移植し、内耳の感覚細胞を再生させようとする試みを行っている。細胞移植による細胞治療は、障害された組織を再生させる有用な手段のひとつとして考えられるが、栄養因子の供給に関しても、長期にわたる供給の可能性を秘めている。内耳での細胞移植のドナー細胞として研究が進められている神経幹細胞は、障害された組織再生以外にも、生着後、神経栄養因子を産生する性質が知られ、その効果が期待されている。既に中枢神経系においては栄養因子の供給方法として報告されている。脳や網膜においては、多くの神経幹細胞は移植後グリア細胞に分化し、グリア細胞はいくつかの神経栄養因子を産生する。したがって、内耳においても、神経幹細胞の移植することで神経栄養因子供給が可能であると考えられる。本研究の目的では内耳に神経幹細胞

を移植した場合、移植した神経幹細胞が生存しうるかどうか、また移植後に神経栄養因子を産生するかについて検討することである。

B. 研究方法

ドナー細胞には、妊娠12日令のEGFPトランスジェニックマウスから採取した神経幹細胞を用いた。胎生11.5日目にマウス胎児の終脳背側にある神経上皮を取り出し、培養液中で培養した。培養6日目、得られる細胞塊を分離し、 1×10^5 個/ μl の細胞浮遊液を得て、移植に用いた。

C57BL/6Jマウス（6週令）の内耳に、外側半規管にあけた小孔から、微量注入ポンプを利用して神経幹細胞浮遊液を $10 \mu\text{l}$ 注入した。ケタミン（ 100 mg/kg ）、キシラジン（ 9 mg/kg ）の腹腔内注射で麻酔し、耳後切開し、側頭骨を露出した。外側半規管、後半規管に小孔を開け、神経幹細胞浮遊液を注入した。

移植後28日目（1ヶ月目）、動物を深麻酔下で、4%パラホルムアルデヒドの外側半規管から、微量注入ポンプを利用して経心灌流固定を行った。側頭骨を取り出し、4%パラホルムアルデヒド中で 4°C 、4時間固定した。その後、 0.1M EDTAで 4°C 、24時間脱灰、厚さ $10 \mu\text{m}$ の凍結切片標本を作製した。組織学的検討には、蝸牛軸を含む切片を用いた。

移植された細胞の分化については免疫染色で検討した。ニューロンのマーカーとしてmicrotubule-associated protein 2 (MAP2)を用

い、グリア細胞のマーカーとして **glial fibrillary acidic protein (GFAP)**を用いた。神経栄養因子の産生は、**glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)** と、**brain-derived neurotrophic factor (BDNF)**について免疫染色で評価した。

蝸牛第2回転における移植細胞由来の細胞群の数と、各マーカーの陽性率を調べた。移植細胞が元々持っている標識蛋白である **EGFP** と核の標識蛋白である **DAPI** がともに陽性である細胞を移植細胞由来の細胞とした。鼓室階、前庭階、中央階、それぞれにおいて観察された移植細胞由来の細胞数を数え、各部位における移植細胞由来の細胞数の比率を求めた。また、移植由来細胞における各マーカーの陽性率を算出した。

なお、以上の研究は京都大学動物実験倫理委員会の規定に従ったものである。

C. 研究結果

移植細胞由来の細胞群は、全個体とも蝸牛内に観察された。移植細胞由来の細胞群は蝸牛の外リンパ腔に多く存在した（前庭階 62.0%，鼓室階 37.6%，中央階 0.4%）。ほとんどの移植細胞由来の細胞群は蝸牛軸や側壁などの構造物に付着し、浮遊している細胞は極わずかであった。このことは神経幹細胞由来の細胞が、蝸牛内で少なくとも約1ヶ月間生着出来ることを示す。

蝸牛内でグリア細胞のマーカーである **GFAP** と神経細胞のマーカーである **MAP2** の発現が移植細胞由来の細胞で見られた。移植細胞の 96%は **GFAP** 陽性細胞であり、16%は **MAP2** 陽性細胞であった。すなわち、蝸牛内に移植された細胞のほとんどがグリア細胞に分化したと考えられる。一方、神経栄養因子については、蝸牛における移植細胞の 90%が **GDNF** 陽性で、49%が **BDNF** 陽性であった。すなわち、神経幹細胞由来の細胞は、蝸牛内で、**GDNF**、**BDNF** の両方あるいは一方を分泌する能力があると考えられる。

D. 考察

今回の実験では神経幹細胞由来の細胞が移植後4週間以内耳内で生存することを明らかにした。このことは多能性を秘めた神経幹細胞が内耳疾患の治療に利用可能であることを示唆する。脳や網膜で報告されている結果と同様、内耳で

もほとんどの移植細胞由来の細胞はグリア細胞に分化した[7,9]。今回、我々は蝸牛内で産生される神経栄養因子に注目した。免疫染色の結果、移植細胞由来の細胞は神経栄養因子を産生していることがわかった。したがって、神経幹細胞の移植は内耳における神経栄養因子の長期投与方法の一つとなりうる。

臨床的には、人工内耳の手術時は鼓室階を開放する必要があるため、このとき、細胞移植を行うことが可能である。本研究で、移植細胞由来の細胞は、種々の障害からラセン神経節細胞や前庭神経節細胞に対する保護効果を示す **GDNF** と **BDNF** を産生することが判明した。最近の研究では、**BDNF** はニューロンの感受性を高めるといわれている。これらの所見は内耳に移植した神経幹細胞が神経栄養因子を産生し、高度内耳障害に対する治療法としての期待を抱かせるものである。

E. 結論

以上の結果は、内耳に移植した神経幹細胞が神経栄養因子を産生し、高度内耳障害に対する治療法としての可能性を示すものである。

F. 健康危険情報

特記すべき点なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・伊藤壽一：聴覚神経の再生療法。日本臨床 61:659-474,2003.
- ・伊藤壽一：内耳感覚細胞再生による平衡障害の改善。Equilibrium Res 61,109-111,2003.

2. 学会発表

- ・Ito J: Transplantation of neural stem cells into the mouse inner ear. The 36th Karolinska Institutet Nobel Conference, June 9-13, 2002, Krusenbergl, Sweden.
- ・Ito J: Transplantation of neural stem cells into the inner ear. The 6th International Academic Conference on Immunology & Molecular Biology in Otorhinolaryngology, Oct 17-20, 2002, Jeju, Korea.
- ・伊藤壽一：内耳感覚細胞再生による平衡障害の。第61回日本めまい平衡医学会。2002, 9, 富山。

・ Ito J : Transplantation approaches for inner ear diseases. The 26th Association for Research in Otolaryngology, Feb22-27, 2003, Daytona Beach, U.S.A.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべき点なし

研究要旨 前庭代償について、グルタミン酸および GABA レセプターの役割について調べた。前庭神経核では内耳破壊後 6 時間で破壊側の GluR2, NR2A, mGluR7 の down-regulation がみられた。GABA A・1, GABA BR1 は内耳破壊後 6 時間で破壊側前庭神経核で発現が増加し、前者は 50 時間後には両側の前庭神経核で増加した。内科的治療に抵抗性を示すメニエール病および遅発性内リンパ水腫例に対し、GM 鼓室投与および内リンパ嚢開放術の効果を調べた。GM 鼓室投与は 1 年以上の観察においてもめまい発作を抑制し、かつ患者の満足度も高いことが判明した。ステロイド局所投与を併用した内リンパ嚢開放術では、めまい制御率は 88%（25 例中 22 例）、聴力改善率は 35%（26 例中 9 例）と良好な成績であった。

A. 研究目的

1) 中枢前庭系での主要な伝達物質であるグルタミン酸および GABA に関連する物質の前庭代償における遺伝子レベルでの変化を real-time RT-PCR 法を用いて検討する。

2) メニエール病および遅発性内リンパ水腫例に対し GM 鼓室内投与を行い、観察期間が最低 1 年を経た 25 例につき、めまい頻度や聴力、蝸電図、血中バゾプレッシンの変化、頭振後眼振(HSAN)の出現などについて検討する。

3) 同様の症例に対し、内リンパ嚢開放術前後における蝸牛および前庭系の内リンパ水腫陽性率の変化について検討する。

B. 研究方法

前庭代償の実験では、ラットを使用し一側内耳破壊あるいはシャム手術後 6 時間、50 時間後に断頭し実体顕微鏡下に左右の前庭神経核および小脳片葉を摘出した。摘出標本から RNeasy Mini Kit を用いて RNA を抽出し、DNase I にて genomic DNA を消化後、逆転写反応を行い cDNA を作成した。mRNA の定量は ABI7700 モデルによる real-time RT-PCR 法を用いた。

GM 鼓室内投与の対象は、6 ヶ月間以上保存的治療に抵抗し日常生活に支障をきたしたメニエール病 21 例、同側型遅発性内リンパ水腫 4 例で男性 9 例、女性 16 例、平均年齢 48.3 才であった。GM 処置後最低観察期間は 1 年で、平均観察期間は 24.5 ヶ月であった。聴力の判定は、GM 処置前 6 ヶ月の間の最悪および GM 処置後最新の平均聴力レベル(250-2000Hz の 4 分法)を検討した。

内リンパ嚢開放術の対象は、メニエール病 20

例（両側性 3 例、一側性 17 例）、遅発性内リンパ水腫 6 例（同側型 3 例、対側型 3 例）で、男性 9 例、女性 17 例、平均年齢 51 歳（21-74 歳）であった。術後の平均観察期間は 29.3 ヶ月である。

C. 研究結果

1) 前庭神経核では内耳破壊後 6 時間で破壊側の GluR2, NR2A, mGluR7 の down-regulation がみられた。これらの変化は障害を受けた内耳からの input 低下による denervation-induced downregulation と思われた。GABA A・1, GABA BR1 は内耳破壊後 6 時間で破壊側前庭神経核で発現が増加し、前者は 50 時間後には両側の前庭神経核で増加していた。

2) GM 鼓室内投与の全ての対象 25 例の GM 処置前 6 ヶ月の月平均めまい発作回数 2.4 回であった。GM 処置後、最新観察時期（平均 24.5 ヶ月）までの月平均めまい発作回数は 0.21 回で、めまい係数は 8.8 と著明な効果がみられた。なお 25 例中 10 例では、めまい係数ゼロ、即ち処置後にめまい発作を一度も起こさなかった。聴力に関しては、全症例を平均して GM 処置前後で聴力の悪化は認めなかった（48.8 dB vs 46.4 dB）。個々の検討では、メニエール病 21 例中 5 例で 10dB 以上の悪化を認めた。GM 処置前に高値であった血中バゾプレッシン(AVP)は GM 処置直後に有意に低下した。

3) 内リンパ嚢開放術後におけるめまいの評価では、著明改善が 21 例（めまい係数 20%以内）、改善 1 例（同 20-40%）、軽度改善 1 例（同 40-80%）、不変 2 例（同 80-120%）で、改善以上のものが 25 例中 22 例（88%）であった。聴力の評価では、

改善が 26 例中 9 例(35%), 不変 15 例, 悪化 2 例であった。両側性メニエール病 3 例中 1 例(33%)で対側聴力にも改善がみられた。術前後での内リンパ水腫陽性率の変化では、蝸牛および前庭系のいずれにおいても、内リンパ水腫の陽性率に低下がみられた。蝸电图検査では、術側のみならず対側においても約半数で内リンパ水腫が陰性化し、また、検査を施行できた全症例における術前後の比較では術側、対側ともに有意に-SP/AP 比が低下した。

D. 考察

内耳破壊後、小脳片葉においても 50 時間で両側性に GAD65 の発現増加を認め、前庭神経核の小脳性抑制に関与するものと思われた。また、内耳破壊後 50 時間では破壊側小脳片葉で KA2 の発現増加を認めた。本研究における messenger レベルの変化は internalization-induced upregulation によるものと思われた。

GM 鼓室内投与の効果として、25 例中 10 例ではめまい係数ゼロ、即ち処置後にめまい発作を一度も起こさなかった。めまい発作完全制御例では AVP が低下したままの症例が多く、めまい発作の抑制によるストレスの低下が AVP を低下させ、ひいては内リンパ水腫の形成を抑制している可能性が考えられた。聴力の悪化した例では、めまい発作の再発に伴って起こっており、GM の副作用よりも現疾患の悪化によるものであると考えられた。

内リンパ嚢開放術術直後の蝸牛および前庭系での内リンパ水腫陽性率の変化、あるいは対側耳の聴力や内リンパ水腫陽性率の変化を惹起する機序の一つとして血中抗利尿ホルモン (ADH) を介した内耳の液性制御機構を考えることができる。メニエール病および内リンパ水腫症例における血中 ADH 値の高値、発作期における血中 ADH 値の上昇、手術 7 日後の同ホルモン値の有意な低下は、術直後に観察された内リンパ水腫の陰性化に何らかの関連を有すると推察される。

E. 結論

1) 内耳破壊後の破壊側小脳片葉の mGluR の活性化は前庭代償の発現に重要なメカニズムであると考えられる。

2) 内科的治療に抵抗性を示すメニエール病および遅発性内リンパ水腫に対する GM 鼓室投与は、比較的長期にわたってめまい発作を抑制し、かつ

患者の満足度も高いことがことが判明した。

3) 内リンパ嚢開放術により、術直後に内リンパ水腫の陽性率に低下がみられた。術側のみならず対側の内リンパ水腫にも影響が観察されることから、少なくとも、術直後の内リンパ水腫の陽性率の変化には、血中抗利尿ホルモン (ADH) を介した液性制御機構が何らかの関与を有するものと推察された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 堀井新, 久保武: 総説. 前庭系と一酸化窒素. *Equilibrium Res* 61:1-5,2002.
- 北原紘, 堀井新, 三代康雄, 福嶋宗久, 近藤千雅, 奥村新一, 武田憲昭, 久保武: 内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術と血中内耳関連ホルモン動態. *日耳鼻* 105: 557-563, 2002.
- Horii A, Smith PF, Darlington CL: Application of real-time quantitative polymerase chain reaction to quantification of glutamate receptor gene expression in the vestibular brainstem and cerebellum. *Brain Res Protocols* 9:77-83,2002.
- Kitahara T, Nakagawa A, Fukushima M, Horii A, Takeda N, Kubo T: Changes in Fos expression in the rat brainstem after bilateral labyrinthectomy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 122:620-626,2002.
- Uno Y, Horii A, Uno A, Fuse Y, Fukushima M, Doi K, Kubo T: Quantitative changes in mRNA expression of glutamate receptors in the rat peripheral and central vestibular systems following hypergravity. *J Neurochem* 81:1308-1317,2002.
- Fukushima M, Kitahara T, Uno Y, Fuse Y, Doi K, Kubo T: Effects of intratympanic injection of steroids on changes in rat inner ear aquaporin expression. *Acta Otolaryngol* 122:600-606,2002.

2. 学会発表

- 堀井新, 北原紘, 近藤千雅, 森鼻哲生, 奥村新一, 中川あや, 三谷健二, 久保武: 前庭機能と血中バゾプレッシン. 第 20 回頭頸部自律神経

研究会, 2002, 8.

- 堀井新, 三谷健二, 北原紘, 宇野敦彦, 久保武, 雑賀孝昇, 西池季隆, 西村将人: 新難治性メニエール病に対するゲンタマイシン鼓室内投与—2. 聴力への影響について—. 日耳鼻大阪地方部会第 283 回例会, 2002, 12.
- 土井勝美, 福嶋宗久, 中川あや, 久保武, 西村将人, 西池季隆, 杉山視夫, 雑賀孝昇: 内リンパ嚢手術と内リンパ水腫. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002, 10, 富山.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし.
2. 実用新案登録
なし.
3. その他
なし.