

研究要旨 メニエール病の新しい治療法の開発を目的として、内耳障害とアポトーシスとの関連ならびに HSP による内耳障害の軽減効果について検討した。さらに内耳障害を軽減するための薬剤の使用戦略について検討した。その結果、内耳障害の発現にはアポトーシスが強く関連し、アポトーシス関連酵素であるカスパーゼやカルパインの阻害により内耳障害が軽減できること、及び HSP の誘導が内耳障害を予防する可能性のあることが明らかとなり、薬剤の使用に関しては作用機序の異なる薬剤の併用で治療効果が増強することが明かとなった。これらの結果をもとにメニエール病の治療に活性酸素消去剤を応用した結果、良好な治療成績を挙げることができ、今後の治療への応用が期待された。

A. 研究目的

メニエール病の治療法の開発を目的に、基礎的には内耳障害時のアポトーシス発現の検討、カスパーゼ、カルパイン阻害剤、heat shock protein (HSP)誘導による内耳障害軽減作用の検討を行い、それを利用した各種薬剤の内耳障害の予防効果の比較、効果的な併用方法、投与時期についての検討を行った。また、臨床的にはメニエール病の治療に抗酸化剤を応用し、その効果を検討した。

B. 研究方法

基礎的研究として内耳障害とアポトーシスとの関連を Vibrant Apoptosis Assay Kit を使用し、2 mg/ml GM 負荷による感覚細胞のアポトーシスの発現について検討し、caspase, calpain の免疫組織学的検討を行なった。アポトーシス制御、HSP 誘導による感覚細胞の障害予防効果の検討には GM による感覚細胞死を指標に calpain 阻害剤として leupeptin, caspase-3 阻害剤として Z-DEVD-FMK, HSP70 の誘導には 2-Deoxy-D-glucose (2DG), teprenon を使用し、GM 添加 0, 1, 2, 4, 8 時間後の感覚細胞生存率を検討した。薬剤の併用効果の検討には L-NAME, D-methionine, BDNF, leupeptin, Z-DEVD-FMK, 2DG, teprenon 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。

臨床的にはコントロール不良のメニエール病患者 25 例を対象とし、レバミピド (300mg/日)、ビタミン C (600mg/日)、グルタチオン (300mg/日) などの抗酸化剤を 8 週間以上投与し、その効果を検討した。

倫理面の配慮に関しては、動物実験に際しては広島大学医学部動物実験規定を遵守し、臨床では十分なインフォームドコンセントを行い同意の得られた患者を対象とした。

C. 研究結果

1) 内耳障害とアポトーシス

今回、アポトーシス関連酵素であるカスパーゼ、カルパインの発現を免疫組織学的に検討したところ、感覚細胞に一致してカスパーゼ、カルパインの反応が認められ、その反応は障害の程度が強い半規管膨大部稜頂部で強くなっており、カスパーゼ、カルパインの発現がアポトーシスに強く関連していると考えられた。次に Vibrant Apoptosis Assay Kit を使用し、GM 負荷による前庭感覚細胞でのアポトーシスの発現について検討した結果、このキットを使用することにより正常細胞は無標識、アポトーシスに陥った細胞は緑、ネクローシスに陥った細胞は赤に染色され、簡便にアポトーシスを評価することが可能であった。GM 投与後の有毛細胞には正常細胞、アポトーシスに陥った細胞、ネクローシスに陥った細胞が混在するが、GM 投与直後はほとんどの細胞が正常であり、1 時間後にはアポトーシス優位、2 時間後にはアポトーシスに加えてネクローシスも多数認められるようになり GM によりアポトーシスが誘導されることが明らかとなり、傷害を受けた感覚細胞はアポトーシスからネクローシスという経過をたどっていくと考えられた。

2) アポトーシス制御、HSP 誘導による感覚細胞の障害予防効果

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時間後で $19\pm 22.9\%$ 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。これに対して、calpain阻害剤として1mM leupeptinを使用した場合には、感覚細胞の生存率は1時間後に $78\pm 13.6\%$ 、2時間後に $73\pm 11.9\%$ 、4時間後で $60\pm 14.7\%$ 、8時間後では $48\pm 21.6\%$ 、caspase-3阻害剤として200 μ M Z-DEVD-FMKを使用した場合には、感覚細胞の生存率は1時間後に $83\pm 15.7\%$ 、2時間後に $75\pm 16.9\%$ 、4時間後で $62\pm 11.7\%$ 、8時間後では $46\pm 22.5\%$ 、HSP70の誘導に5mM 2DGを使用した場合には、感覚細胞の生存率は1時間後に $82\pm 15.7\%$ 、2時間後に $76\pm 16.9\%$ 、4時間後で $60\pm 19.2\%$ 、8時間後では $46\pm 22.5\%$ 、3 μ M teprenonを使用した場合には、感覚細胞の生存率は1時間後に $85\pm 17.0\%$ 、2時間後に $77\pm 11.2\%$ 、4時間後で $64\pm 11.1\%$ 、8時間後では $48\pm 21.6\%$ といずれも感覚細胞の障害予防効果が認められた。

3) 薬剤の併用効果

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 $61\pm 9.9\%$ 、Z-DEVD-FMKで $64\pm 11.1\%$ 、2DGで $60\pm 19.2\%$ 、teprenonで $64\pm 11.1\%$ 、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 $80\pm 18.5\%$ 、L-NAME+teprenonで $85\pm 17.0\%$ 、L-NAME+2DGで $89\pm 10.5\%$ 、D-methionine+BDNFでは $80\pm 11.1\%$ と相乗効果が認められ、各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 $61\pm 14.9\%$ 、BDNF+2DGで $61\pm 12.3\%$ 、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。

4) 抗酸化剤によるメニエール病の治療

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：

16/25、改善:5/25、軽度改善:0/25、不変:4/25、悪化0/25であり、聴力は改善:12/27、不変:14/27、悪化1/27、耳鳴は改善:17/27、不変:10/27、悪化:0/19、能力低下は改善:18/25、不変:7/25、悪化:0/25であった。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、500、1000Hzでは危険率1%以下、2kHzでは危険率5%以下で有意に聴力が改善していたが、4、8kHzでは聴力の有意な改善は認められなかった。また、今回、薬剤の種類による聴力の改善効果を検討したところ、レバミピド単独では聴力改善は平均5.7dB、レバミピド+ビタミンCでは9.3dB、レバミピド+グルタチオンでは17.3dB、レバミピド+ビタミンC+グルタチオンでは11.6dBとレバミピド単独よりも複数の薬剤を組み合わせた例で聴力改善が高い傾向があった。

D. 考察

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、その原因のいかんに関ら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。これらに加えて近年アポトーシスと内耳障害との関係が検討されるようになり内耳障害の発現に感覚細胞のアポトーシスが大きな役割を果たしていることが明らかとなって来ている。実際、今回の研究でもGMによる内耳障害には感覚細胞にアポトーシスが生じていることが明らかとなり、アポトーシス関連酵素であるcalpain, caspaseを阻害することより内耳障害の予防効果が発現することが明らかとなった。また、内耳障害時のHSPの発現についても徐々に明らかになって来ているが、HSPを誘導することにより内耳障害の予防が可能となることも今回の検討で明らかとなった。

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、使用薬剤の選択に関してはフリーラジカル抑制剤(NO合成阻害剤、活性酸素消去剤)、ニューロトロフィン、アポトーシス制御剤(calpain, caspase阻害剤)、HSP誘導剤などが考えられ

る。これらの薬剤について *in vitro* での GM 障害予防効果を基に検討した結果、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。さらに HSP 誘導剤に関してはフリーラジカル制御剤との併用が有効であった。今回、相乗効果を上げることが出来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。

これらの基礎的検討を基に、今回、メニエール病患者の治療に抗酸化剤を応用しその効果を検討した結果、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 27 例中 12 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。今後は厳密なケースコントロールスタディーを行い、抗酸化剤治療が本当に有効かどうかの検討を行う予定である。

E. 結論

内耳障害の発現にはアポトーシスが重要な役割を果たしていること、HSP が内耳障害の予防に役立つことが明らかとなった。また、内耳障害の治療には作用機序の異なる薬剤の併用が有効であると考えられ、新しいメニエール病の治療に抗酸化剤が有効となる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Takumida M, Anniko M: Simultaneous detection of both nitric oxide and reactive oxygen species in guinea pig vestibular sensory cells. ORL 64:143-147,2002.

- Takumida M, Anniko M: Nitric oxide in the inner ear. Curr Opin Neurol 15:11-15,2002.
- Takumida M, Anniko M: Brain-derived neurotrophic factor and nitric oxide synthase inhibitor protect the vestibular organ against gentamicin ototoxicity. Acta Otolaryngol 121:10-15,2002.
- 工田昌也：内耳障害と一酸化窒素. 耳喉頭頸 74:255-264,2002.
- 工田昌也：慢性のめまい. ENTONI 13:46-51,2002.
- 工田昌也：めまいの薬物療法. 耳喉頭頸 74:94-99,2002.
- 工田昌也：前庭器障害と NO. Equilibrium Res 61:99-103,2002.
- 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-derived neurotrophic factors and calpain inhibitors. Acta Otolaryngol 123:8-13,2003.

2. 学会発表

- 工田昌也, 長谷川淳一, 平田思, 夜陣絃治：抗酸化剤によるメニエール病の治療. 第 64 回耳鼻咽喉科臨床学会, 2002, 6, 神戸.
- 工田昌也：内耳有毛細胞の薬剤による治療. ワークショップ「感覚器障害と再生医学」. 第 23 回日本炎症・再生医学会. 2002, 7, 東京.
- 工田昌也, 清水顕, 夜陣絃治：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 2002, 10, 東京.
- 工田昌也：薬物療法. シンポジウム「メニエール病研究に関する最近の話題—治療を中心に—」第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002, 10, 富山.
- 清水顕, 鈴木衛, 工田昌也：ゲンタマイシン前庭毒性に対する Calpain inhibitor, Caspase inhibitor の効果. 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 (予定を含む)

なし

研究要旨 メニエール病の病態生理に重要な役割を演ずる水・電解質代謝を中心について検討した。蝸牛血管条に基底細胞に、ヴァソプレッシンで制御されるアクワポリン2が局在し、ヴァソプレッシンの拮抗的リセプター阻害剤、OPC-31260を内耳に負荷するとアクワポリン2の発現が減ずることを見いだした。内リンパの産生制御にこのヴァソプレッシン-アクワポリン2系が深く関与している可能性がある。メニエール病の病態生理に水腫に起因する外リンパ腔の高カリウム化が関与していることを示した。水腫の軽減は、上述した OPC-31260 や抗酸化剤が有効であることを示した。また、ヒスタミン類似物質が内耳に直接働き制暈剤として働く可能性があることを示した。

A. 研究目的

メニエール病をはじめとする内リンパ水腫疾患の成因、病態と治療を検討する目的で、5つの実験を施行した。実験1では、ヴァソプレッシン-アクワポリン2 (VP-AQP2)による水代謝系の局在を検討した。実験2では、内リンパ水腫形成によって生じる外リンパの K イオン濃度の変化を検討した。実験3, 4, 5では、内リンパ水腫疾患の治療の基礎的裏付けを得る目的で行った。実験3では、内耳におけるヒスタミンリセプターの mRNA の発現の有無を、実験4では、V2-antagonist (OPC-31260)による内耳での AQP2 mRNA の発現に及ぼす影響を、実験5では、内リンパ水腫が及ぼす内耳フリーラジカルへの影響を行った。

B. 研究方法

実験1: Wistar rat の側頭骨の凍結切片を作成、蛍光抗体法 (Alexa 546)にて AQP2 と V2-receptor の免疫染色を行いレーザー顕微鏡で鏡検した。抗体は Anti-rat AQP2 antibody (Alomone Lab) と Anti-rat V2 receptor (Chemicon)を用いた。

実験2: 有色モルモットを用い、蝸牛第2回転中央階側壁に小孔を作成、EP 測定と人工内リンパ液の注入を行い、急性内リンパ水腫を作成する。同時に、第3回転前庭階、もしくは同鼓室階の側壁に小孔を作成し、カリウムイオン電極を用いてカリウムイオン濃度の変化を計測した。

実験3: Wistar rat を PBS にて灌流後、whole cochlea, medial portion, lateral portion, modiolus に分けて組織を採取。Total RNA を

抽出後、逆転写して cDNA を作成し、H1, H2, H3 に特異的なプライマーで PCR を 35cycle 施行。電気泳動後、得られた PCR 産物は塩基配列の確認が行われた。

実験4: Wistar rat に OPC-31260(1mg/kg)と蒸留水 (1ml/kg)を静注し、蝸牛と内リンパ嚢を摘出し、total RNA を抽出した。AQP2 の mRNA の発現量を定量 real-time PCR 法によって検討した。

実験5: 内リンパ嚢閉塞モルモットの reactive oxygen species (ROS)の産生を molecular probe 社 DHTMrosamine キットを用い、蛍光顕微鏡で観察すると同時に、OH ラディカルスカベンジャー、eborabone が内リンパ嚢閉塞による内リンパ水腫形成に及ぼす影響を検討した。

C. 研究結果

実験1: AQP2, V2R とともに Stria vascularis の basal cell と Inner sulcus に immunoreactivity がみられた。実験2: 前庭階カリウムイオン濃度は人工内リンパ注入により全例で上昇した。一方、鼓室階カリウムイオン濃度は人工内リンパの注入量が 1 μL 以下では低下し、1 μL 以上では増加する傾向があった。実験3: Whole cochlea, modiolus では、H1, H2, H3 とともに mRNA の発現がみられた。実験4: OPC-31260 の負荷は、蝸牛、内リンパ嚢においても AQP2 の mRNA の発現を有意に低下させた。実験5: 内リンパ嚢の閉塞48時間後には、有毛細胞、蝸牛外側壁で明確な ROS の産生を見た。Eborabone の投与は、この ROS の発現を著明に抑制すると同時に内リンパ水腫形成も抑制した。

D. 考案

蝸牛には VP-AQP2 系の水制御機構があり、腎臓と同様 V2-receptor の antagonist で調節されることが判明した。制暈剤にはヒスタミン類似物質の構造を持つものが多いが、その作用部位は不明であった。今回の実験データは、内耳に直接作用している可能性もあることを示している。また、実験5によって、内リンパ水腫に生じる蝸牛障害にフリーラジカルが関与していることが判明した。さらに、抗酸化剤はこのフリーラジカル反応を抑制すると同意時に、内リンパ水腫の減荷も可能であることを示した。最後に、内リンパ水腫疾患の眩暈・難聴の成因に外リンパ腔の高カリウムかがいわれてきたが、今回の実験2の結果はこの説を支持する。

E. 結論

メニエール病の治療に V2-receptor の antagonist, ヒスタミン類似物質や抗酸化剤が有効であることを示した。メニエール病のめまい・難聴の成因に水腫に起因する外リンパ腔の高カリウムが関係する可能性を示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kakigi A, Sawada S, Takeda T, Takeuchi S, Higashiyama K, Azuma H: Elevated summing potential in a case of posterior fossa meningioma was normalized by tumor removal. *Auris Nasus Larynx* 29:287-290,2002.
- 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.
- Kakigi A, Takeuchi S, Ando M, Higashiyama K, Azuma H, Sato T, Takeda T: Reduction in the endocochlear potential caused by Cs(+) in the perilymph can be explained by the five-compartment model of the stria vascularis. *Hear Res* 166:54-61,2002.
- Azuma H, Sawada S, Takeuchi S, Higashiyama K, Kakigi A, Takeda T: Expression of mRNA encoding the

H1, H2, and H3 histamine receptors in the rat cochlea. *Neuroreport* (in press)

2. 学会発表

- Kakigi A, Okada T, Takeda T, Sawada S, Takeuchi S: Endocytosis in the epithelial cells of the endolymphatic sac. *The 39th Inner Ear Biology*, Sept 2002, Liège.
- 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*, Sept 2002, Liège.
- Takeda T: Hormonal aspects of Meniere's disease on basis of clinical and molecular studies. *Autoimmunity of Cochlea 2002 Update: Biology of Hearing and Hearing loss in Autoimmune Disease*, Nov 2002, Genoa, Italy.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究要旨 内リンパ水腫が原因で耳閉感を訴える急性低音障害型感音難聴について検討した。経過観察中に47%に再発を認め、蝸牛型メニエール病に移行した。初診時に高音域の聴力に軽度の左右差を認めた症例に再発率が高かった。良性発作性頭位めまい症の半規管動特性を検討した。クブラ結石はクブラの弾性を低下させるが、半規管結石は内リンパの粘稠度を変化させないと考えられた。

A. 研究目的

- 1) メニエール病の初期症状としての耳閉感の重要性を明らかにする。
- 2) 良性発作性頭位めまい症（BPPV）の半規管動特性を明らかにする。

B. 研究方法

- 1) 耳閉感を訴え、鼓膜所見が正常でティンパノグラムがA型、低音域に軽度の感音難聴を認めグリセロールテストで陽性・偽陽性であった20例を検討対象とし、臨床的特徴を検討した。
- 2) 外側半規管型 BPPV 症例 9 例と後半規管型 BPPV 症例 11 例を対象とした。回転検査および垂直半規管刺激性回転検査により、周波数は 0.1Hz～1.0Hz、最大角速度 50°/sec の振子様回転刺激を与え、半規管動眼反射の利得を検討した。

C. 研究結果

- 1) 対象とした 20 例は、内リンパ水腫が原因で耳閉感を訴える急性低音障害型感音難聴である。年齢は平均 40.8 歳、男 6 例、女性 14 例であった。イソパイドあるいはベタメタゾンにより全例が治癒した。15 例に長期間の経過観察を行い、7 例に低音域の感音難聴が再発した。初診時の聴力検査で 4000Hz または 8000Hz の高音域で 10dB 以上の聴力レベルの左右差を認めた症例では、再発が有意に多かった。
- 2) 外側半規管型 BPPV 症例の外側半規管動眼反射の利得および後半規管型 BPPV 症例の垂直半規管動眼反射の利得は健常人と差を認めなかった。外側半規管型 BPPV 症例において、方向交代性上向性眼振を認める症例では低周波数の患側向き回転による利得が患側向き回転による利得と比し有意に低下した。しかし、方向交代性下向性眼振を認める症例では差を認めなかった。

D. 考察

- 1) 本研究の対象症例は内リンパ水腫が原因で耳閉感を訴える急性低音障害型感音難聴であるが、必ずしも耳鳴や難聴感を自覚していなかった。長期間、経過観察を行うと高率に蝸牛型メニエール病に移行した。このことから、メニエール病の初期症状として、耳閉感が重要性であると考えられる。初診時、4000Hz または 8000Hz の高音域の聴力に軽度の左右差を認めた症例に再発率が高かった。しかし、従来から報告されている 1000Hz の聴力レベルと再発の間には関連を認めなかった。本研究の対象症例は内リンパ水腫が原因で耳閉感を訴える急性低音障害型感音難聴であるが、その程度は軽度であると考えられる。しかし、軽度であっても内リンパ水腫の範囲が蝸牛の頂回転だけでなく基底回転にまで広がっている場合には、内リンパ水腫が再発しやすい可能性が示唆された。
- 2) 外側半規管型および後半規管型 BPPV 症例において、健常人と半規管動眼反射の利得に差を認めなかったことから、半規管の器質的な異常はないと考えられた。外側半規管型 BPPV 症例において、方向交代性上向性眼振を認める症例はクブラ結石が病態と考えられる。患側向き回転による利得が有意に低下したことから、クブラ結石はクブラの弾性を低下させると考えられた。一方、方向交代性下向性眼振を認める症例は半規管結石が病態と考えられるが、半規管結石は内リンパ液の粘稠度に影響を与えないと考えられた。

E. 結論

- 1) メニエール病の初期症状として、耳閉感が重要性である。内リンパ水腫が軽度である急性低音障害型感音難聴であっても、内リンパ水腫

の範囲が蝸牛の頂回転だけでなく基底回転にまで広がっている場合には、メニエール病に移行しやすい。

2) 外側半規管型および後半規管型 BPPV 症例では、半規管の器質的な異常はないと考えられた。しかし、クプラ結石はクプラの弾性を低下させるが、半規管結石は内リンパ液の粘稠度に影響を与えないと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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.
 - Nishiike S, Nakagawa S, Nakagawa A, Uno A, Tonoike M, Takeda N, Kubo T: Magnetic cortical responses evoked by visual linear forward acceleration. *NeuroReport* 13: 1805-1808, 2002.
 - Yamamoto K, Matsunaga S, Matsui M, Takeda N, Yamatodani A: Pica in mice as a new model for the study of emesis. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 24:135-138, 2002.
 - Yamamoto K, Takeda N, Yamatodani A: Establishment of an animal model for radiation-induced vomiting in rats using pica. *J Radiat Res* 43:135-141, 2002.
 - Imai T, Takeda N, Uno A, Morita M, Koizuka I, Kubo T: Three-dimensional eye rotation axis analysis of benign paroxysmal positional nystagmus. *ORL* 64:417-423, 2002.
 - Nakamura K, Toda N, Sakamaki K, Kashima K, Takeda N: Biofeedback rehabilitation for prevention of synkinesis after facial palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, in press.
 - Rudd JA, Yamamoto K, Yamatodani A, Takeda N: Differential action of ondansetron and dexamethasone to modify cisplatin-induced acute and delayed kaolin consumption in the rat. *Eur J Pharmacol*, 2003, in press.
 - Akizuki H, Nishiike S, Watanabe H, Matsuoka K, Kubo T, Takeda N: Visual-vestibular conflict induced by virtual reality. *Neurosci Lett*, 2003, in press.
- ### 2. 学会発表
- 関根和教, 今井貴夫, 守田雅弘, 武田憲昭: BPPV 症例の垂直半規管機能 3 次元主軸解析. 第 103 回日本耳鼻咽喉科学会, 2002, 5, 東京.
 - 今井貴夫, 関根和教, 武田憲昭, 肥塚泉, 伊東真人, 久保武: 偏中心性振子様回転刺激を用いた新しい耳石器機能評価の試み. 第 103 回日本耳鼻咽喉科学会, 2002, 5, 東京.
 - 近藤千雅, 北原紘, 西村洋, 森鼻哲生, 奥村新一, 武田憲昭, 三代康雄, 堀井新, 福嶋宗久, 久保武: 難治性メニエール病に対する治療法の選択. 第 103 回日本耳鼻咽喉科学会, 2002, 5, 東京.
 - Kitahara T, Horii A, Takeda N, Kubo T: Cerebellar control of the vestibular system: a pharmacological study. The 22th Barany Society Meeting, 2002, Seattle, USA.
 - Morita M, Imai T, Kitahara T, Nishiike S, Horii A, Uno A, Sekine K, Doi K, Takeda N, Kubo T: A novel treatment modality with reference to Eustachian tube function in Meniere's disease patients. The 22th Barany Society Meeting, 2002, Seattle, USA.
 - Sekine K, Imai T, Morita M, Koizuka I, Naoe K, Nakamae K, Miura K, Fujioka H, Kubo T, Takeda N: Vertical canal function in normal subjects and patients with benign paroxysmal positional vertigo. The 22th Barany Society Meeting, 2002, Seattle, USA.
 - Imai T, Sekine K, Takeda N, Koizuka I, Naoe K, Nakamae K, Fujioka H, Ito M, Kubo T: New otolith functional test using eccentric center rotation. The 22th Barany Society Meeting, 2002, Seattle, USA.
 - 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 22th Barany

Society Meeting, 2002, Seattle, USA.

- Nakagawa S, Watanabe H, Yamaguchi M, Nishiike S, Tonoike M, Takeda N, Kubo T: Measurement of cortical magnetic responses to visual-induced apparent self-motion perception. The 22th Barany Society Meeting, 2002, Seattle, USA.
- 今井貴夫, 関根和教, 服部康介, 武田憲昭, 肥塚泉, 久保武: 眼球運動解析での Video-oculography (VOG) とサーチコイルシステムの比較. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002, 10, 富山.
- 西池季隆, 中川誠司, 渡辺洋, 坂田義治, 外池光雄, 武田憲昭, 久保武: Optical flow により誘発される脳磁界反応. 第 61 回日本め

まい平衡医学会, 2002, 10, 富山.

- 秋月裕則, 西池季隆, 渡辺洋, 松岡克典, 久保武, 武田憲昭: VR による能動・受動視覚刺激を用いた動揺病研究. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002, 10, 富山.
- 関根和教, 今井貴夫, 守田雅弘, 武田憲昭: BPPV 症例の垂直半規管機能 3 次元主軸解析. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002, 10, 富山.
- 中上亜紀, 関根和教, 今井貴夫, 武田憲昭: 方向交代性頭位めまい症における回転検査の検討. 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 (予定を含む)
なし

究研要旨 1) メニエール病の重症化比率をめまい発作の観点から検討した。発症3年後における重症化率はめまい発作継続を基準とした場合 29.1%、発作時就業不能を基準とした場合 14.6%であった。診療期間が長期化する症例では、発症後6ヶ月時点でのめまい回数、聴力が悪化傾向を示したが、統計学的有意差は確認されなかった。2) 内リンパ水腫推定検査によりメニエール病疑い例から確実例への移行予測の可能性を検討した。同検査が陰性の場合、確実例に移行する確立が極めて低率であることが確認された。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加齢変化との関連で解析した。高齢者では、頭部、肩、腰部の全体の自由度が失われた運動を示すのに対し、一側障害例では頭部と肩運動の自由度のみが失われ、腰部以下の自由度が確保されていた。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）使用における問題点を検討した。

A. 研究目的

1) メニエール病の重症化実態と重症化の予測因子を検討する。2) 内リンパ推定検査によりメニエール病疑い例の確実例への移行予測可能性を検討する。3) 三次元画像解析法を応用して、高齢者および一側前庭障害患者の静止、運動時の体平衡の特徴を解析する。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）使用における問題点を検討する。

B. 研究方法

1. メニエール病の重症化予測

厚生省メニエール病調査研究班の疫学・症状調査（1975～76）で集積されたメニエール病確実例中発症1年以内の180例の追跡調査結果から、重症化率を集計した。また、1990年から10年間に当科を受診した新規発症メニエール病確実例のうち評価可能であった64例を対象として、診療継続期間を指標として重症化の評価を行った。

2. 内リンパ水腫推定検査によるメニエール病疑い例の確実例へ移行予測

20年間に当科を受診したメニエール病疑い1217例に内リンパ水腫推定検査を施行し、確実例移行症例と非移行例で陽性率の差異を検定した。

3. 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高齢者および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。

4. 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の問題点

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5症例に携帯用中耳加圧治療装置であるMeniett 20内リンパ水腫治療を行った際の問題点を提示した。

C. 研究結果

1. メニエール病の重症化予測

対象症例中、評価可能であった109例を解析対象とした。発症後3年後における発作継続は32例（29.1%）、このうち発作時に就労不可と回答したのは16例（14.6%）であり、重症化の実態を示した。当科受診症例による重症化予測評価では、めまい回数、聴力とも発症6ヶ月時点で診療継続期間の長い症例で悪化傾向を示したが、統計学的有意差はなかった。

2. 内リンパ水腫推定検査によるメニエール病疑い例から確実例への移行予測

1217例中、メ病確実例へ移行した症例は99例（8%）で、そのうち内リンパ水腫検査陽性を示した症例は91例（92%）であった。一方、非移行例1118例中検査陽性は370例（33%）（ $p<0.05$ ）であった。内リンパ水腫推定検査全体の陽性反応適中度は20%、陰性反応適中度は99%であった。

3. 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

高齢者では健常被験者に比して、頭部と肩、頭部と腰部の運動の相関係数が高値で、体全体の自

自由度が低下した運動を示した。一方、一側前庭機能障害症例では、頭部回転角と肩の運動のみが自由度の低下を示した。

4. 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の問題点

治療終了後の再発例1例、治療開始10ヶ月で突然、聴力低下を訴え、原因不明の難聴として治療を行った1例、機器故障による治療成績不良1例、鼓膜チューブ閉鎖による再発した2例など、本治療上留意すべき問題点を提示した。

D. E. 考察と結論

1. メニエール病重症予測

メニエール病はめまい発作の制御が不調である場合、社会生活上への影響が大きい難病であるが、発症後1～2年程度で軽快する群と長期にわたり発作が継続する群に2分される。この重症化率の実態を示した。症例経過観察の基礎資料として有用と考えられた。

重症化予測が可能か否かを発症6ヶ月以内のめまい回数、聴力により検討したが、統計学的有意差の確認される明確な結果は得られなかった。メ病症例の経過は多様であり、今後、重症化を評価するパラメータ、内リンパ水腫推定検査、初期治療に対する反応などより詳細な検討が必要と考えられた。

2. 内リンパ水腫推定検査によるメニエール病疑い例から確実例への移行予測

本来、内リンパ水腫推定検査は内耳の病態を評価する検査法である。今回、この検査によりメ病疑い例が確実例に移行することの予測が可能か否かを検定した。本検査は確実例への移行予測に有用であり、とくに本検査陰性の場合、メ病移行確率が極めて低いとの結論に達した。

3. 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、高齢者、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各部の自由度に違いがあることが確認された。高齢者では頭部と体幹全体の自由度が低いのにに対して、一側前庭機能低下例では、頭部と肩運動のみ自由度が低下していた。この評価は、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。

4. メニエール病難治症例に対する、中耳圧刺激

装置による治療の問題点

難治性メニエール病に対する中耳加圧装置治療上の問題点を報告した。現時点では対象症例数が少数であるが、今後、症例数の増加により発現しうる問題点の可能性を示唆するものとして、十分な検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・渡辺行雄：めまい。「耳鼻咽喉科診療プラクティス9、小児の耳鼻咽喉科診療」川城信子編、pp63-66、文光堂、東京、2002。
- ・Yasuda K, Fushiki H, Wada R, Watanabe Y: Spatial orientation of postrotatory nystagmus during static roll tilt in cats. *J Vestib Res* 12,15-23,2002.
- ・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.
- ・伏木宏彰, 渡辺行雄：視覚誘発性自己回転感における周辺視野の重要性。 *Equilibrium Res* 61,155-171,2002.
- ・渡辺行雄, 将積日出夫, 武田精一：直線加速度刺激負荷 VEMP 実験のコンピュータシステム。耳鼻咽喉科展望 45 補(2)：CD-ROM,2002.

2. 学会発表

- ・Watanabe Y: Three dimensional analysis of disequilibrium in cases with unilateral vestibular disorders. The 22nd Barany Society Meeting, Sept 2002, Seattle (USA).
- ・Shojaku H, Abe H, Tsubota M, Ueda N, Watanabe Y: Glycerol VEMP. The 22nd Barany Society Meeting, Sept 2002, Seattle, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

研究要旨 アミノグリコシド、あるいはグルタミン酸による前庭障害に対する抗酸化剤（エダラボン）の効果を見た。臨床応用されている抗酸化剤であるエダラボンの局所投与は、全身投与に比較して、アミノグリコシドによる前庭障害後の自発眼振を有意に抑制した。また、グルタミン酸による前庭障害に対し、エダラボン局所投与は、障害後の自発眼振を軽度抑制した。さらには、一度低下したカロリックテストの反応を1週間後には改善した。以上の結果から、エダラボン局所投与はアミノグリコシド、あるいは虚血などのグルタミン酸神経毒による前庭障害に対して有効な治療法となることがわかった。

A. 研究目的

内耳疾患の原因は様々であるが、その病態にはラジカルによる酸化ストレスが共通して存在すると考えられている。エダラボンは臨床応用されている抗酸化剤である。しかし、その内耳疾患に対する有効性は未だ検討されていない。本研究は、アミノグリコシド、虚血による前庭障害モデルを作成し、これらに対するエダラボンの効果を研究することを目的とした。

B. 研究方法

モルモットの右側蝸牛基底回転鼓室階に小孔を作成し、浸透圧ポンプを用いて30%ストレプトマイシンを0.5 μ l/hで24時間注入した。同日より1週間、1日1回エダラボン（3 mg/kg）を腹腔内投与した群、同量の生食を腹腔内投与した群と、手術時閉創前にエダラボン（3 mg/ml）をゼルフォームに浸して正円窓膜上に留置した群の3群を作成した。術後の自発眼振、頭部偏倚を経時的に観察した。

モルモットの右側蝸牛基底回転鼓室階に小孔を作成し、同部より、シリンジポンプを用いて、10 mM AMPA 注入群、10 mM AMPA + 10 mM あるいは20 mM CNQX 注入群、10 mM AMPA 注入 + エダラボン投与群（エダラボンは3 mg/ml に調整したものをゼルフォームに浸して正円窓膜上に留置）、人工外リンパ注入群（コントロール）を作成した。術後の自発眼振数を経時的に観察した。また、1週間後に温度眼振検査を行った。

C. 研究結果

ストレプトマイシンによる前庭障害に対し、エ

ダラボン全身投与群と生食投与群では、自発眼振、頭部偏倚には差を認めなかった。しかし、エダラボン局所投与群は、全身投与群に比べて、術後6時間から24時間での自発眼振数が有意に少なかった。また術後6時間での頭部偏倚角も有意に小さかった。

AMPAによって解発された眼振は、CNQXによって濃度依存性に抑制された。エダラボン投与でも、AMPAによる眼振は抑制される傾向を認めた。1週間後の温度眼振検査では、AMPA注入でも24時間後に比べて回復する傾向が見られたが、エダラボン併用群ではコントロールと同等の良好な反応時間を示した。

D. 考察

エダラボンの局所投与はストレプトマイシンによる前庭障害の急性期に投与すれば、その障害を軽減することが解った。このたびの研究では、静的症状に対しては、エダラボン全身投与による効果は明らかでなかった。しかし、障害後3日、1週間の時点で検討した振子様回転検査では、エダラボン全身投与でもストレプトマイシンによる前庭眼反射の利得の低下を軽減することを、過去に報告している。以上より、臨床的にアミノグリコシド系薬剤による末梢前庭障害に対するエダラボン投与は、有効であると考えた。

AMPAによって作成された一側末梢前庭障害はAMPAレセプターを介したものであり、1週間で徐々に回復に向かうことが解った。この過程は、蝸牛で報告されている虚血類似障害に似ており、本モデルは末梢前庭における虚血類似モデルとなりうると考えた。そして抗酸化剤

であるエダラボンは、障害からの機能回復を促進したことから、臨床的に虚血性末梢前庭障害に対するエダラボン局所投与治療の有効性が示唆された。

E. 結論

ストレプトマイシン、AMPAによる末梢前庭障害に対するエダラボン局所投与の有効性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・橋本誠, 山下裕司: 臨床講義—メニエール病とストレス. 臨床と研究 79 (1):128-131, 2002.
- ・山下裕司: トピックス めまいの治療薬 2. 経中耳薬物投与. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 74 (2):101-105, 2002.
- ・堀池修, 池田卓生, 下郡博明, 菅原一真, 橋本誠, 奥田剛, 山下裕司: モルモット眼球運動画像解析法の開発. *Equilibrium Res* 61 (1):28-33, 2002.
- ・菅原一真, 下郡博明, 奥田剛, 山下裕司: ATP内耳直接投与の音響障害に対する効果. 頭頸部自律神経 16:8-10, 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 (2):104-108, 2002.
- ・池田卓生, 橋本誠, 堀池修, 山下裕司: NIH Imageを用いた簡易眼球運動画像解析法—三次元解析と回転軸解析について—. *Equilibrium Res* 61 (2):90-96, 2002.
- ・堀池修, 池田卓生, 橋本誠, 山崎愛語, 山下裕司: 座位での頭振りを施行させた外側半規管型(クプラ結石症)頭位めまい症. *Equilibrium Res* 61 (3):172-179, 2002.
- ・山下裕司: 不安とめまい・耳鳴, 耳鼻臨床 95 (11):1194-1195, 2002.
- ・Horiike O, Shimogori H, Ikeda T, Yamashita T: Protective effect of edaravone against streptomycin-induced vestibulotoxicity in the guinea pig. *Eur J Pharmacol* 464:75-78, 2003.
- 2. 学会発表
 - ・山下裕司: 薬物輸送システムによる内耳再生医療. 第1回日本再生医療学会 2002, 4, 京都.
 - ・下郡博明, 菅原一真, 堀池修, 奥田剛, 山下裕司: AMPA急速投与による実験的可逆性末梢前庭障害. 第103回日本耳鼻咽喉科学会, 2002, 5, 東京.
 - ・橋本誠, 池田卓生, 堀池修, 山下裕司: NIH Imageを用いた簡易眼球運動三次元画像解析法. 第103回日本耳鼻咽喉科学会, 2002, 5, 東京.
 - ・菅原一真, 中井彰, 下郡博明, 山下裕司: 内耳における熱ショック応答. 第103回日本耳鼻咽喉科学会, 2002, 5, 東京.
 - ・堀池修, 池田卓生, 下郡博明, 山下裕司: モルモット用眼球運動画像解析法の開発(第2報). 第103回日本耳鼻咽喉科学会, 2002, 5, 東京.
 - ・奥田剛, 菅原一真, 下郡博明, 竹本剛, 山下裕司: 内耳への薬物輸送システムの有用性の検証—動物モデルを用いて—. 第103回日本耳鼻咽喉科学会, 2002, 5, 東京.
 - ・橋本誠, 堀池修, 菅原一真, 山下裕司: STAIを指標にしためまい・耳鳴と不安との関連について. 第64回耳鼻咽喉科臨床学会, 2002, 6, 大阪.
 - ・奥田剛, 橋本誠, 堀池修, 山下裕司: メニエール病に対するステロイド鼓室内投与の長期観察. 第64回耳鼻咽喉科臨床学会, 2002, 6, 大阪.
 - ・奥田剛, 菅原一真, 竹本剛, 下郡博明, 山下裕司: ゲンタマイシン内耳障害におけるCaspase inhibitor直接投与の効果. 第20回頭頸部自律神経研究会, 2002, 8, 東京.
 - ・竹本剛, 菅原一真, 奥田剛, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害に対する抗酸化剤エダラボン直接投与の保護効果. 第20回頭頸部自律神経研究会, 2002, 8, 東京.
 - ・Yamashita H, Sugahara K, Shimogori H: The effect of intracochlear drug administration against the acoustic trauma. The 39th Inner Ear Biology, Sep 2002, Liege.
 - ・Shimogori H, Horiike O, Ikeda T, Yamashita H: Long-term effect of intracochlear administration of betamethasone on peripheral vestibular disorder in the

- guinea pig. The 39th Inner Ear Biology, Sep 2002, Liege.
- 下郡博明, 奥田剛, 菅原一真, 山下裕司: AMPA 微量注入による可逆性末梢前庭障害モデルの作成. 第 12 回日本耳科学会, 2002, 10, 東京.
 - 竹本剛, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害におけるエダラボンの内耳保護効果. 第 12 回日本耳科学会, 2002, 10, 東京.
 - 奥田剛, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: ゲンタマイシン蝸牛障害に対する zVAD の保護効果. 第 12 回日本耳科学会, 2002, 10, 東京.
 - 菅原一真, 中井彰, 山下裕司: 熱ショック応答の内耳感覚細胞に対する保護効果について. 第 12 回日本耳科学会, 2002, 10, 東京.
 - 奥田剛, 橋本誠, 堀池修, 池田卓生, 山下裕司: 内リンパ水腫症例に対するステロイド鼓室内投与の長期観察. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002, 10, 富山.
 - 堀池修, 下郡博明, 池田卓生, 山下裕司: エダラボンによるアミノグリコシド前庭障害の抑制効果. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002, 10, 富山.
 - 橋本誠, 堀池修, 菅原一真, 池田卓生, 山下裕司: STAI を指標としためまい・耳鳴と不安との関連. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002, 10, 富山.
 - 下郡博明, 奥田剛, 竹本剛, 堀池修, 菅原一真, 山下裕司: AMPA 微量注入による末梢前庭障害に対するエダラボンの効果. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002, 10, 富山.
 - 池田卓生, 堀池修, 橋本誠, 綿貫浩一, 山下裕司: 当科における BPPV 症例の眼球運動画像解析結果と Epley 法の効果の比較. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002, 10, 富山.
 - 原浩貴, 下郡博明, 池田卓生, 菅原一真, 堀池修, 奥田剛, 竹本剛, 山下裕司: テトロドトキシンを用いた一過性前庭入力遮断モデル動物作成の試み. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002, 10, 富山.
 - Sugahara K, Inoue S, Izu H, Katoh Y, Takemoto T, Shimogori H, Nakai A, Yamashita H: Heat shock response regulated HSF1 protects sensory hair cells against acoustic trauma. Feb 2003, Florida.
 - Takemoto T, Sugahara K, Okuda T, Shimogori H, Hara H, Yamashita H: A clinical free radical scavenger, edaravone, protects cochlear hair cells from acoustic trauma. 2003, 2, Florida.
 - Okuda T, Sugahara K, Shimogori H, Hara H, Yamashita H: The effect of the pan-caspase inhibitor in the guinea pig inner ear during intracochlear administration of gentamicin. Feb 2003, Florida.
 - Horiike O, Shimogori H, Ikeda T, Yamashita H: Protective effect of edaravone against streptomycin-induced vestibulotoxicity in the guinea pig. Feb 2003, Florida.
 - Shimogori H, Horiike O, Yamashita H: AMPA-induced vestibular disorder in the guinea pig. Feb 2003, Florida.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

研究要旨 メニエール病に対する内リンパ嚢開放術の有効性については議論のあるところであるが、当科で 20 年弱の期間にわたって特に難治例に対して施行してきた「外膜翻転固定法」の長期成績について検討し、その有効性を確認した。また、タクタイルセンサーを用いての歩行異常の解析を、大小聴神経腫瘍患者 43 例について施行した。その結果、見かけ上正常と思われる歩行でも、分析の結果異常が検出されうること、特に、閉眼歩行時、体重心が患側肢に偏り足圧がこの側に高くなりやすいこと、足圧中心移動軌跡の動揺も患側肢に強くなり、横揺れの程度も大きくなることを見出し、前庭脊髄路系の異常を如実にあらわすものと結論した。

A. 研究目的

1) メニエール病難治例に対する外膜翻転固定法の有効性を、長期成績をもとに検討する。2) タクタイルセンサーを用いての歩行分析により前庭脊髄路系の異常としての歩行異常を特に、聴神経腫瘍患者に絞り、ここではどの様に見出せるかを検討すること。

B. 研究方法

1) 経過を掌握し得た 13 例を対象としカルテから、術前後の耳鳴、難聴とめまい発作の回数の変遷について 1985 年の AAOO-HNS の評価規準をもとに検討した。2) 当教室で開発したタクタイルセンサーによる歩行分析システムを用いて、開眼又は閉眼歩行下に自由歩行をさせた。（なお、手術や検査においては、十分な説明と同意の下でなされた。）

C. 研究結果

1) 難治性メニエール病症例にたいする外膜翻転固定法は、めまい発作に対して 92% の有効性、生活能力改善も 77 と従来の報告と同じかそれ以上の成績を得た。しかし、聴力は改善が 30%、不変が 14%、悪化が 56% という結果であった。2) 腫瘍群において、歩行位相関連パラメータの変動係数の有意の増大、足圧中心移動軌跡の増大を認め、特に、大腫瘍例においては、閉眼歩行下に著明に患側肢の横揺れと、足圧の増大傾向を認めた。

D. 考察

1) 手術の効果として、聴力の成績は必ずしも良くはなかったが、これは、やや病期の進んだものが対象となったためである。しかし、発作

の制御に関しては、十分な結果が得られた。

2) タクタイル センサーを用いての本歩行分析により、前庭脊髄路系の異常としての歩行異常を十分な鋭敏性をもって検出しえた。特に、腫瘍の増大例においては、特に、視覚入力 of 遮断により明瞭に、しかも患側肢に強く異常が反映されることがわかった。

E. 結論

1) 内リンパ嚢解放術の有効性については、議論のあるところであるが、少なくとも、めまい発作（患者にとって最も苦痛である）の制御のためには有用な外科的手段であることを確認した。2) タクタイル センサーを用いての歩行異常の検出は臨床的に有用であり、聴神経腫瘍例では、特に 2 cm を越える腫瘍例において顕著な異常が視覚入力を取り除くことにより患側肢に出現する

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・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.

2. 学会発表

・小泉達郎, 江戸雅孝, 柴田豊, 石川和夫: メニエール病に対する内リンパ嚢開放術の有効性について, 第 61 回日本平衡神経科学会, 2002, 11, 富山.
・石川和夫, Wang Yan, 柴田豊, 他: 聴神経

腫瘍患者の歩行異常の分析. 第 61 回日本平衡神経科学会, 2002, 11, 富山.

- ・柴田豊, 石川和夫, Wang Yan, 他: 薬物多剤服用によるめまい症例の一例. 第 61 回日本平衡神経科学会, 2002, 11, 富山.
- ・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, Sep 2002, Seattle, USA.

- ・Ishikawa K, Wang Y, Shibata Y, Wong W H, Itasaka Y: Pathological gait in patients with acoustic neuroma. XVIth ISPGR, March 24-27, 2003, Sydney.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
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 鈴木 衛 東京医科大学教授

研究要旨 メニエール病における HSP などのストレス遺伝子の発現とストレスとの関係について検討した。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) 自覚症状と **profile of mood states** スコアとはよく相関した。HSP70 のプロモーター領域の SNP はメニエール病の発症に関係することがわかった。2) メニエール病では、約 30% の症例で VEMP の異常がみられた。難聴が中等度以上進行している例、とくに 61 dB 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。3) 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。このことは外側半規管遮断術を施行した臨床例においても確認された。

A. 研究目的

- 1) メニエール病における HSP などのストレス遺伝子の発現とストレスとの関係について検討する。
- 2) 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する。
- 3) 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半規管遮断後の温度刺激下の半規管電位について検討する。臨床例においても半規管遮断後の温度眼振反応を検討する。

B. 研究方法

- 1) **profile of mood states** スコアによるストレスの程度と自覚症状とを比較した。HSP70 とその誘導因子である HSF1 の mRNA レベルでの発現と DNA レベルでの異常について検討した。
- 2) 47 耳のメニエール病、18 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。
- 3) 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。半規管遮断による温度刺激反応の変化につき検索した。臨床例において外側半規管遮断術後の温度眼振を記録した。

C. 研究結果

- 1) 自覚症状と **profile of mood states** スコアとはよく相関した。HSP70 のプロモーター領域の SNP はメニエール病の発症に関係していた。
- 2) メニエール病全体では、約 30% の症例で VEMP の異常がみられた。61 dB 以上の高度難聴例で VEMP の異常が出やすい傾向があった。突発性難聴例では、VEMP が異常の場合は予後不良であった。
- 3) 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。外側半規管遮断術を施行した臨床例においてもこのことが確認された。

D. 考察

これまでストレスによって誘導される HSP が内リンパ水腫に関係するとの報告があるが未だ明確な解答はない。今回、自覚症状と **profile of mood states** スコアとを比較すると両者はよく相関した。また、HSP70 はストレス以外の要因でも誘導された。しかし、そのプロモーター領域の SNP はメニエール病の発症に関係しており、ストレスと発症との関係が示唆された。

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、VEMPが異常の場合は予後不良であり、前庭障害の程度が病態と相関することが推測された。

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もいまだ不明の点が多い。今回の実験から、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) メニエール病の自覚症状と **profile of mood states** スコアとはよく相関した。HSP70のプロモーター領域の SNP はメニエール病の発症に関係していた。

2) メニエール病では、難聴が中等度進行している例で 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。

3) 半規管を遮断するとリンパの容積変化効果が増強され、これが温度眼振反応のメカニズムの一つであることが確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・鈴木衛：耳鼻咽喉科からみた高齢者のめまい。日本老年医学会雑誌 39:509-510,2002.
- ・鈴木衛，小川恭生，大塚康司，井上斉，廣井理人，高田大輔：眼振の推移からみた半規管遮断術の効果。耳鼻臨床 95:1017-1020, 2002.
- ・Otsuka K, Suzuki M, Furuya M: Model of benign paroxysmal positional vertigo mechanism using the whole membranous labyrinth. Acta Otolaryngologica (in press).

2. 学会発表

- ・Suzuki M.: A model experiment of BPPV mechanism using the intact membranous labyrinth. CORLAS meeting, Aug 2002, Netherlands.

- ・鈴木衛：良性発作性頭位めまい症の治療。第19回日本めまい平衡医学会医師講習，2002，7月，京都。
- ・鈴木衛，小川恭生，大塚康司，井上斉，廣井理人，高田大輔：半規管遮断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，2002，1，金沢。
- ・清水顕，鈴木衛，工田昌矢：ゲンタマイシン前庭毒性に対する Calpain inhibitor, Caspase inhibitor の効果。第61回日本めまい平衡医学会総会，2002，10，富山。
- ・大塚康司，鈴木衛，小川恭生，萩原晃，古屋正由，竹之内剛：微細刺激によるクプラの偏移の観察。第61回日本めまい平衡医学会総会，2002，10，富山。
- ・小川恭生，堀口利之，清水重敬，林賢，鈴木衛，湯川久美子，市村彰英，内海裕也：めまいで発症した若年性脳梗塞の2例。第61回日本めまい平衡医学会総会，2002，10，富山。
- ・清水重敬，市村彰英，小川恭生，林賢，堀口利之，鈴木衛：方向交代性上向性頭位眼振の患側と眼振方向の関係について。第61回日本めまい平衡医学会総会，2002，10，富山。
- ・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, Sept 2002, USA.
- ・Takenouchi T, Ogawa Y, Furuya M, Otsuka K, Suzuki M: Experimental study on hydrodynamics of caloric response. The 22th Barany Society Meeting, Sept 2002, USA.
- ・Yukawa K, Horiguchi S, Ogawa Y, Ichimura A, Suzuki M: Congenital inner ear malformation without sensorineural hearing loss. The 22th Barany Society Meeting, Sept 2002, USA.
- ・Furuya M, Suzuki M, Sato H, Otsuka K: Experimental study on speed dependent positional nystagmus of BPPV. The 22th Barany Society Meeting, Sept 2002, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患研究対策事業）
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 室伏 利久 東京大学講師

研究要旨 動物実験に関しては、モルモットを用いて、ヒトの音響刺激による前庭頸反射の動物モデルに関する研究を行った。正常モルモット頸部において潜時約 6-8 msec の陰性電位(NP)が記録されるが、この電位が前庭系由来のものであることを、薬物による内耳部分破壊と外科的前庭神経切断術によって明らかにした。この動物実験の系は、ヒトの音響刺激による前庭頸反射(vestibular evoked myogenic potential, VEMP)の動物モデルとして用い得ると考えられた。ヒトにおける VEMP の研究としては、検査の簡便化、迅速化の一方法として、両側同時刺激による VEMP 計測について試みた。また、難治性メニエール病に対する治療法として有効であるゲンタシン鼓室内注入療法を施行した症例における subjective visual horizontal(SVH)検査結果の治療後の推移について検討し、SVH 検査はゲンタシン鼓室内注入によって期待した内耳破壊が達成されたか否かについて判定する簡便な検査法として有用である可能性が明らかとなった。

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、そのための動物実験系の開発を目的とした。

B. 研究方法

動物実験系の開発に関しては、モルモットを用い、音響刺激時に頸部に誘発される電位の記録、薬理的な内耳部分破壊および外科的前庭神経切断術の影響を検討した。

ヒトにおける VEMP の研究としては、両側同時刺激による VEMP 計測について試みた。すなわち、末梢前庭機能障害症例において、左右耳個別刺激時の反応と両側同時刺激時の反応を計測し、比較した。また、難治性メニエール病に対する治療法として有効であるゲンタシン鼓室内注入療法を施行した症例における subjective visual horizontal(SVH)検査結果の治療後の推移について検討した。

C. 研究結果

モルモットの実験では、正常モルモットにおいて潜時約 6-8 msec の陰性電位(NP)が記録されること、この電位はアミノ配糖体系の抗生物質であるアミカシン投与による蝸牛の選択的破壊では消失しないこと、さらに、ゲンタシン投与による末梢前庭器の破壊によって NP が消失すること、外科的な前庭神経切断術によっても、聴性脳幹反応(ABR)は不変であるにもかかわらず NP が消失することが明らかとなった。

両耳同時刺激による VEMP 計測の検討では、一側刺激と両側刺激の結果を比較したところ、click 音の場合は、両者の結果はほぼ一致したが、500Hz short tone burst の場合は、一部の症例で、一側刺激では無反応であるにもかかわらず、両側刺激では反応ありと判定された。

また、難治性メニエール病に対するゲンタシン鼓室内注入療法を施行した症例における SVH は、治療後、客観的水平位からの大きな偏倚を示し、比較的長期間この偏倚が持続する傾向を示した。この偏倚の持続は自発眼振の持続より長期にわたり、また、前庭神経炎症例の場合よりも長期にわたる傾向が認められた。

D. 考察

モルモットの実験に関して、アミカシンは蝸牛毒性が強い一方前庭障害は軽度とされており、アミカシン投与後、NP に変化がみられなかったという結果は NP が聴覚系とはその起源を異にしているためと考えられる。また、ゲンタシンは逆に前庭毒性が強いことが知られており、

NPの消失がみられたという結果はNPが前庭由来であることを示唆している。外科的前庭神経切断によりNPが消失したという結果もNPが前庭由来であるとする考えに矛盾しない。

Click音刺激の場合、一側刺激において対側SCMには反応が認められないことから、両耳同時刺激によって両耳機能を同時に評価できるという今回の結果は予想された結果である。また、short tone burstの場合、一部の症例において対側SCMにも何らかの反応が生じることから、この結果も予想範囲内のものであった。このような結果から、臨床検査としては、click音を用い両耳同時刺激で検査を行い、両側SCMともに無反応であった場合short tone burstを用いて検査をおこなうことが実際的ではないかと考えられた。

ゲンタシン鼓室内注入後症例の主観的水平位の異常は、長期にわたり、自発眼振消失後も認められた。このことは、一つには、主観的水平位の異常が、半規管系とは異なった系すなわち、耳石器系の非対称性の障害を反映しているからではないかと考えられた。

E. 結論

モルモット頸部に誘発される潜時6-8 msecの陰性電位(NP)は、ヒトのVEMPの動物モデルとして用い得ると考えられた。

click音刺激に関しては、両耳同時刺激は臨床的に利用可能である。

主観的水平位はゲンタシン鼓室内注入療法の簡便な効果判定に有効であると考えられた。また、ゲンタシン鼓室内注入による前庭機能低下は、前庭神経炎による低下より高度であるか、もしくは緩徐に進行するという可能を示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ohki M, Matsuzaki M, Sugasawa K, Murofushi T: Vestibular evoked myogenic potentials with contralateral delayed endolymphatic hydrops. Eur Arch Otorhinolaryngol 259:24-26,2002.
- Monobe H, Morita A, Murofushi T:

Remarkable restoration of speech discrimination after removal of jugular foramen schwannoma. Report of a case. Eur Arch Otorhinolaryngol 259:170-171, 2002.

- Murofushi T, Takegoshi H, Ohki M, Ozeki H: Galvanic-evoked myogenic responses in patients with an absence of click-evoked vestibulo-colic reflexes. Clin Neurophysiol 113:305-309,2002.
- Matsuzaki M, Murofushi T: Click-evoked potentials on the neck of the guinea pig. Hear Res 165:152-155,2002.
- Ohki M, Matsuzaki M, Sugasawa K, Murofushi T: Vestibular evoked myogenic potentials with ipsilateral delayed endolymphatic hydrops. ORL 64:424-428, 2002.
- 室伏利久: 耳石器機能検査の現状と将来. 日耳鼻 105:137-141,2002.

2. 学会発表

- Murofushi T, Ohki M, Ozeki H, Ochiai A: Clinical application of vestibular evoked myogenic potentials for patients with Meniere's disease. The 9th Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, April 2002, Seoul, Korea.
- 室伏利久, 松崎真樹, 大木雅文, 落合敦: 両耳同時刺激による前庭誘発筋電位記録の試み. 第103回日本耳鼻咽喉科学会総会学術講演会, 2002, 5, 東京.
- Murofushi T, Kimura M, Sakamoto T, Ochiai A: Otolith organ functions in patients with vestibular neuritis. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Meeting, Sept 22-25,2002, San Diego, USA.
- 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, Sept 26-29, 2002, Seattle, USA.
- Murofushi T, Ozeki H, Ochiai A, Monobe H, Iwasaki S: On the site of the lesion in acute unilateral peripheral vestibular

- dysfunction. Study by galvanic-evoked vestibulo-colic reflexes. The 22nd Barany Society Meeting, Sept 26-29, 2002, Seattle, USA.
- Ochiai A, Murofushi T: Myogenic potentials generated by short tone bursts in the soleus muscle. The 22nd Barany Society Meeting, Sept 26-29, 2002, Seattle, USA.
 - Takai Y, Murofushi T: Subjective visual horizontal and stabilometer findings of patients with unilateral severe vestibular dysfunction. The 22nd Barany Society Meeting, Sept 26-29, 2002, Seattle, USA.
- 室伏利久, 落合敦, 尾関英徳, 物部寛子, 岩崎真一, 高井禎成, 菅澤恵子: 前庭神経炎における障害部位ならびにその回復について. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002, 9, 富山.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし