

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

# 前庭機能異常に関する調査研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高 橋 正 紘

平成 16 (2004) 年 3 月

## 目 次

I. 班員名簿	1
II. 報告会プログラム	2
III. 総括研究報告	
前庭機能異常に関する調査研究	高橋 正紘 5
IV. 分担研究報告	
1. メニエール病の病因と治療に関する研究	高橋 正紘 11
異なる地域対象群における行動特性の調査	
生活指導によるメニエール病の治療効果	
メニエール病の治療ツールとしての生活指導	
疲労が ADH に及ぼす影響	
メニエール病と生物学的ストレスマーカー	
外界知覚が姿勢及び眼球におよぼす影響	
2. めまいを伴う遺伝性難聴 (DFNA9) の病因遺伝子 COCH に関する基礎的・臨床的調査研究	池園 哲郎 47
Cochlin 発現の分子生物学的解析—ヒト内耳組織および外リンパを用いて—	
外リンパ瘻とメニエール病の臨床像について	
外リンパ瘻の新たな生化学的確定診断法	
3. 前庭疾患の診断と治療に関する臨床的研究	石川 和夫 63
聴神経腫瘍患者の体重心の動揺と歩行運動の安定性の相関について	
哺乳類の蝸牛と前庭有毛細胞における過分極状態で活性化する $K^+$ コンダクタンスの比較	
4. 幹細胞移植による内耳障害治療に関する研究	伊藤 壽一 74
幹細胞移植による内耳障害治療	
5. めまいの病因および治療に関する研究	久保 武 78
前庭系の空間認知学習における役割	
KCNE1・KCNE3 遺伝子 SNPs とメニエール病 Genotype の相関	
めまいの自覚症状に対する SSRI の効果	

6.	良性発作性頭位めまい症の発症メカニズムに関する調査研究……………鈴木 衛 ……91	
	振動負荷による前庭器の形態学的変化	
	摘出卵形嚢による BPPV のモデル実験	
7.	前庭機能異常に関する調査研究……………工田 昌也…………100	
	ゲンタマイシン鼓室内注入によるメニエール病の治療	
	メニエール病治療薬としてのイソソルビド, GGA の検討	
8.	メニエール病における内耳水代謝に関する研究……………竹田 泰三…………112	
	急性内リンパ水腫の外リンパ腔 K <sup>+</sup> 濃度 (第 2 報)	
	実験的内リンパ水腫モルモットに対するイソソルビドの影響	
	モルモットの VOR 測定法	
	Edaravone の内リンパ水腫に及ぼす影響—第 2 報—	
	Erythritol による内リンパ水腫減荷効果	
	V2 拮抗薬(OPC-31260)の正円窓負荷による内耳への影響	
	内リンパ嚢における V2 receptor 及び Aquaporin-2 の局在	
	メニエール病及び関連疾患における血漿バゾプレッシン値とその臨床像について	
	ヒスタミンレセプターのラット内耳における発現と局在	
9.	メニエール病のストレスと BPPV の眼振の経時変化に関する研究…武田 憲昭 ……142	
	良性発作性頭位めまい症の眼振の経時変化	
	ストレス解析用 DNA マイクロアレイを用いたメニエール病患者のストレス評価	
10.	薬物輸送システムを用いためまい治療に関する研究……………山下 裕司 ……150	
	AMPA 末梢前庭障害に対するエダラボン局所投与時期に関する研究	
	モルモット前庭頸反射解析システム作成の試み	
	ドラッグデリバリーシステムを用いた両側前庭入力遮断モデル	
11.	前庭機能異常症例の疫学および病態評価に関する研究……………渡辺 行雄…163	
	急性感音難聴からメニエール病へ移行する症例の臨床的分析	
	メニエール病患者の外来受診状況調査	
	三次元画像解析による体平衡の定量的評価(第一報)	
V.	研究成果の刊行に関する一覧表……………173	

## 前庭機能異常に関する調査研究班名簿

主任研究者	高橋 正紘	東海大学医学部耳鼻咽喉科	教授
分担研究者	池園 哲郎	日本医科大学耳鼻咽喉科	講師
	石川 和夫	秋田大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	伊藤 壽一	京都大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	久保 武	大阪大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	鈴木 衛	東京医科大学耳鼻咽喉科	教授
	工田 昌也	広島大学医学部耳鼻咽喉科	講師
	竹田 泰三	高知大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	武田 憲昭	徳島大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	山下 裕司	山口大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	渡辺 行雄	富山医科薬科大学耳鼻咽喉科	教授
研究協力者	古屋 博行	東海大学医学部地域保健学	講師
	宮地 勇人	東海大学医学部臨床検査医学	助教授

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業  
前庭機能異常に関する調査研究班  
平成 15 年度 報告会プログラム

班 長 高橋 正紘

日 時: 平成 16 年 2 月 7 日(土) 8:25~17:32

場 所: 日精ホール

〒141-0032 東京都品川区大崎 1-6-3

TEL: 03-3779-7488 FAX:03-3779-7491

発表時間: 1題 12 分(発表7分, 討論5分)

発表方法: プロジェクト映写のみ(各自パソコンをご持参下さい)

Dsub15pin のケーブルは用意します. これ以外の方はケーブルをご持参ください.

連 絡 先: 東海大学医学部耳鼻咽喉科

〒259-1193 神奈川県伊勢原市望星台

TEL:0463-93-1121 FAX:0463-94-1611

平成 16 年 2 月 7 日 (土)

8 : 2 5 ~ 8 : 3 0 前庭機能異常に関する調査研究班班長挨拶

高橋正紘

第 1 群 8 : 3 0 ~ 9 : 3 0

座長 伊藤壽一

1. ラットの蝸牛と前庭における有毛細胞の過分極に活性化するカリウムコンダクタンスの比較について

Wong Weng Hoe (秋田大), Eatock R. Anne (ベイラー医大), 石川和夫 (秋田大)

2. AMPA 末梢前庭障害に対するエダラボン局所投与時期に関する研究

下郡博明, 奥田 剛, 竹本 剛, 田中邦剛, 御厨剛史, 山下裕司 (山口大)

3. ヒスタミンレセプターのラット内耳における発現と局在

東 祐史, 澤田正一, 山河和博, 柿木章伸, 竹田泰三 (高知大)

4. Cochlin 発現の分子生物学的解析

池園哲郎, 新藤 晋, 李 麗淑, 八木聰明 (日本医大), 大森 彬 (三菱化学生命科学研究所), 柿木章伸, 澤田正一 (高知大), 渡辺 淳 (日本医大第 2 生化), 小林俊光 (東北大)

5. 幹細胞移植による内耳障害治療

伊藤壽一 (京都大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

第 2 群 9 : 3 0 ~ 1 0 : 1 8

座長 竹田泰三

6. 急性内リンパ水腫の外リンパ腔 K<sup>+</sup>濃度 (第 2 報)

柿木章伸, 東山佳澄, 竹田泰三, 澤田正一, 山河和博 (高知大)

7. 内リンパ嚢における V2 receptor 及び Aquaporin-2 の局在

澤田正一, 東 祐史, 山河和博, 柿木章伸, 竹田泰三 (高知大)

8. Edaravon の内リンパ水腫に及ぼす影響—第2報—

竹田泰三, 柿木章伸, 澤田正一, 東 祐史, 東山佳澄 (高知大), 工田昌矢 (広島大)

9. 実験的内リンパ水腫モルモットに対するイソソルビドの影響

柿木章伸, 竹田泰三, 澤田正一 (高知大)

第3群 10:18~11:06

座長 工田昌也

10. V2拮抗薬(OPC-31260)の正円窓負荷による内耳への影響

竹田泰三, 柿木章伸, 澤田正一, 東 祐史, 東山佳澄 (高知大), 竹内俊二 (県立幡多けんみん病院)

11. Erythritolによる内リンパ水腫減荷効果

竹田泰三, 柿木章伸, 澤田正一, 東 祐史, 東山佳澄 (高知大), 竹内俊二 (県立幡多けんみん病院)

12. メニエール病治療薬としてのイソソルビド, GGAの検討

工田昌也, 夜陣紘治 (広島大)

13. ゲンタマイシン鼓室内注入によるメニエール病の治療

工田昌也, 夜陣紘治(広島大)

第4群 11:16~12:16

座長 鈴木 衛

14. モルモットのVOR測定法

山河和博, 柿木章伸, 澤田正一, 東 祐史, 竹田泰三 (高知大)

15. モルモット前庭頸反射解析システム作成の試み

綿貫浩一, 池田卓生, 原 浩貴, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司 (山口大)

16. 摘出卵形嚢によるBPPVのモデル実験

北島尚治, 竹之内 剛, 大塚康司, 小川恭生, 鈴木 衛 (東京医大)

17. 振動負荷による前庭器の形態学的変化

佐藤春城, 金林秀則, 鈴木 衛 (東京医大))

18. ドラッグデリバリーシステムを用いた両側前庭入力遮断モデル

原 浩貴, 竹野研二, 下郡博明, 竹本 剛, 田中邦剛, 山下裕司 (山口大)

第5群 13:16~13:46

座長 高橋正紘

生物学的ストレスマーカー検査: 血小板活性化の測定を中心に

宮地勇人 (東海大, 臨床検査医学)

第6群 13:46~14:58

座長 久保 武

19. 良性発作性頭位めまい症の眼振の経時変化

武田憲昭, 関根和教 (徳島大)

20. ストレス解析用DNAチップを用いたメニエール病患者のストレス評価

武田憲昭, 関根和教 (徳島大学耳鼻咽喉科), 六反一仁 (徳島大)

21. KCNE1/KCNE3 遺伝子上のSNPs (genotype) とメニエール病 phenotype の相関

土井勝美, 佐藤 崇, 堀井 新, 宇野敦彦, 久保 武 (大阪大)

22. メニエール病及び関連疾患における血漿バゾプレッシン値とその臨床像について  
澤田正一, 東 祐史, 山河和博, 柿木章伸, 竹田泰三 (高知大)
23. 疲労が ADH に及ぼす影響  
佐藤梨里子, 高橋正紘 (東海大), 宮地勇人 (東海大臨床検査科)
24. めまいの自覚症状に対する SSRI の効果  
堀井 新, 三谷健二, 北原 紘, 宇野敦彦, 武田憲昭, 久保 武 (大阪大)

第7群 15:08~16:20

座長 渡辺行雄

25. メニエール病の治療ツールとしての生活指導  
和田涼子, 高橋正紘, 大貫純一, 佐藤梨里子, 飯田政弘 (東海大)
26. メニエール病患者の特異な行動特性  
大貫純一, 高橋正紘, 和田涼子, 佐藤梨里子, 飯田政弘 (東海大)
27. 異なる地域対象群における行動特性調査  
大貫純一, 高橋正紘, 和田涼子, 佐藤梨里子 (東海大)
28. 急性感音難聴からメニエール病へ移行する症例の臨床的分析  
麻生 伸, 渡辺行雄, 十二町真樹子, 木村 寛 (富山医科薬科大)
29. メニエール病患者の外来受診状況調査  
渡辺行雄, 将積日出夫, 藤阪実千郎, 坪田雅仁 (富山医科薬科大)
30. 受診圏の限定された地区におけるメニエール病確実例有病率調査  
将積日出夫, 渡辺行雄, 藤坂実千郎, 坪田雅仁 (富山医科薬科大)

第8群 16:20~17:32

座長 石川和夫

31. 外リンパ瘻とメニエール病の臨床像について  
新藤 晋, 池園哲郎, 李 麗淑, 小泉康雄, Charuk Hanprasertpong, 齋藤明彦, 八木  
聰明 (日本医大),
32. 外リンパ瘻の新たな生化学的確定診断法  
池園哲郎, 新藤 晋, 李 麗淑, 小泉康雄, Charuk Hanprasertpong, 齋藤明彦, 八木  
聰明 (日本医大), 小林俊光 (東北大), 大塚喜彦 (三菱化学ピーシーエル研究開発部)
33. 前庭系の空間認知学習における役割  
三谷健二, 堀井 新, 宇野敦彦, 北原 紘, 久保 武 (大阪大)
34. 体平衡画像解析の定量的評価法の検討  
渡辺行雄 浅井正嗣 小林健二 (富山医科薬科大)
35. 聴神経腫瘍患者の体重心の動揺と歩行運動の安定性の相関について  
石川和夫, 柴田豊, Wong Weng Hoe, 齊藤隆志, Wang Yan (秋田大)
36. 外界知覚が姿勢ならびに眼球の制御に及ぼす影響  
関根基樹, 高橋正紘 (東海大), 池田卓生, 綿貫浩一 (山口大)

# 総括研究報告



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
総括研究報告書

前庭機能異常に関する調査研究

主任研究者 高橋 正紘 東海大学教授

研究要旨 複数対照群との比較で、メニエール病が熱中行動と自己抑制行動が生む生活習慣病的な心身症であることが確認された。さらに生活習慣の改善指導群は、発病一年後に薬物治療単独群よりも良好な成績(聴力)を示した。メニエール病罹患率は、特定地域の調査で 3.2/10 万人と不変であるが、有病率は 40/10 万人と増加した。ストレス指標として、DNA マイクロアレイはメニエール病の病期で変動し、客観的指標になる可能性が示唆された。水腫形成にバソプレッシン—アクアポリン 2 系の関わることで、組織化学的局在からより確実となった。V2 拮抗薬(OPC-31260)の正円窓負荷は内リンパ腔虚脱を生み、毒性も少なく、メニエール病治療薬の可能性が開けた。人工甘味料の Erythritol に優れた水腫減荷作用のあることが判明した。K イオンチャンネルの遺伝子変異がメニエール病患者で有意に高く見られたが、内リンパ水腫との関わりは今後の課題である。感覚細胞の障害予防や回復に、抗酸化剤や HSP 誘導の有効なことが *in vitro* と動物実験モデルで確認され、臨床応用が期待される。しかし、移植した神経幹細胞は大部分グリアに分化し、治療応用に壁のあることが判明した。メニエール病進行例のめまい治療には、GM 低濃度の局所反復投与が優れていた。メニエール病以外では、良性発作性頭位眩暈症について実験モデルと臨床例を分析し、予想以上に複雑な病態であることが判明した。臨床診断の困難な外リンパ瘻の確定診断法が確立された。

分担研究者

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

円窓負荷による水腫減減荷効果、人工甘味料 Erythritol の水腫減荷効果を調べる。水代謝に関わる(K イオンチャンネル)遺伝子変異の意義を調べる。内リンパ水腫や障害感覚細胞の治療手段として、抗酸化剤など薬剤の局所投与や幹細胞移植の有効性を *in vitro* と動物実験で調べる。メニエール病進行例に対しては、侵襲の少ないゲンタマイシンの投与方法を提唱する。メニエール病以外では、近年増加している良性発作性頭位眩暈症の病因と病態を、動物モデルと臨床例の分析で明らかにする。さらに、外リンパに特有な蛋白質を利用した外リンパ瘻の確定診断法を確立する。

A. 研究目的

本分科会はメニエール病の病因解明、治療、予防を目指し、本年度は次の目的で研究を実施した。行動科学の観点から、メニエール病患者の行動特性を複数対照群と比較し、日常的な病因を明らかにする。生活指導療法の有効性を確認するために、生活指導群と薬物治療群の 1 年後の成績を比較する。ストレスの客観的指標として、メニエール病患者で DNA マイクロアレイを、疲労負荷健常者で血中ストレスマーカーの有用性を調べる。内リンパ水腫病態では、V2-receptor と AQP2 の内耳局在、V2 拮抗薬の正

B. 研究方法

- 1) ライフスタイルのアンケート調査を勤労者群(n=3,410)に加え、農業自治体(n=161)とサラリーマン自治体(n=639)で実施し、行動特性 24 項目の程度(そうではない、まあまあそうである、おおいにそうである)の該当割合を、各群間とメニエール病患者群(n=103)と X<sup>2</sup>検定で比較した。
- 2) メニエール病初発例で、再発予防に重点を置いた生活指導群(n=37)と薬物治療群(n=29)の 1 年後の成績を、聴力(病態進行度)を指標として比較

した。生活指導を実施した患者 100 名で、アンケート調査と聴力所見から生活指導の有効と無効を判定し、有効例と無効例の特徴を明らかにした。

3) メニエール病患者のストレスの客観的指標として、ストレス解析用の DNA マイクロアレイの発現を、カロリック刺激前後と患者の症状の推移で調べた。健康看護師 17 名の夜勤明けと休日明けで採血し、ADH や血小板凝集能などストレスマーカーを調べ、疲労がストレス指標に及ぼす影響を調べた。

4) ラット 4 耳の側頭骨標本で AQP2 と V2-receptor の局在を免疫染色で調べた。内リンパ液注入により作成したモルモット 8 匹の内リンパ水腫で、外リンパ液の K イオン濃度を測定した。モルモット 9 匹の一侧正円窓に V2 拮抗薬(OPC-31260)を負荷し、2 日後に水腫減荷効果を評価した。実験的内リンパ水腫モルモット 10 匹に人工甘味料 Erythritol を経口投与し、対照群 10 匹と水腫減荷効果を調べた。

5) 内リンパ水腫患者 60 名で血漿バソプレッシン値、グリセロール試験、蝸電図を調べた。メニエール病患者 63 名の KCNE1 遺伝子の 112A 変異と KCNE3 遺伝子の 198C 変異を調べ、対照群の結果と比較した。

6) 受診圏が限定されている新潟県西頸城地区の耳鼻科全機関に受診したメニエール病確実例の症例数と新規発症患者数を調査した。

7) モルモットの前庭感覚細胞で、GGA が HSP70 の発現に及ぼす影響と、GM 添加後の GGA の細胞障害予防効果を調べた。モルモット前庭階に AMPA を注入し、エダラボンの正円窓留置が一週後の温度刺激反応に与える影響を調べた。EGFP トランスジェニックマウスの神経幹細胞を 6 週齢のマウス内耳に移植し、移植 28 日後の標本で移植細胞の分化と神経栄養因子を免疫組織化学的に調べた。

8) GM 鼓室内投与によるメニエール病治療の過去の論文 27 編について、一回投与量、投回数、投与経路、めまい改善率、聴力低下の割合を調べ、もっとも望ましい GM 投与方法を決定した。

9) カエル摘出前庭器で卵形嚢への耳石再留置が及ぼす影響、マウス側頭骨の振動刺激が耳石器形態に与える影響を調べた。良性発作性頭位眩暈症 97 名で、半規管結石症とクプラ結石症の眼振所見とめまいの経時的変化を調べた。外リンパに特異な Cochlin-tomoprotein(CTP)の抗体を作成し、採取したヒト外リンパの臨床検体で反応性を確認した。

(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、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) 勤労者、農業世帯、サラリーマン世帯間で行動特性 24 項目に有意差( $P < 0.01$ )はなく、行動特性は環境に影響されなかった。いずれの対照群と比較しても、メニエール病患者群では、熱中しやすい、徹底的にやらないと気がすまない、親や上司の期待に沿うよう務める、嫌なことがあっても我慢する、事前にいろいろ心配する、の傾向が有意に強かった( $P < 0.005$ )。

2) メニエール病受診一年後の聴力は、生活指導群で改善 78.4%、不変 13.5%、悪化 8.1%、薬物治療群でそれぞれ 55.2%、37.9%、6.9%であり、生活指導群が薬物治療群より成績が良好であった( $P < 0.001$ )。生活指導例 100 名のうち有効 88 名、無効 12 名で、無効例は、罹病期間 5 年以上、進行例、生活習慣を変えない例であった。

3) DNA マイクロアレイは、カロリック刺激前後では明らかな変化はなかったが、メニエール病患者のめまい発作時、急性期にはストレス関連遺伝子の発現が見られた。夜勤明けで疲労度は増大したが、ADH や血小板凝集能などストレスマーカーに有意の変化は見られなかった。

4) 蝸牛血管条と内リンパ嚢に VP2 型受容体と AQP2 の存在が確認された。内リンパ水腫生成は外リンパ腔の K イオン濃度を上昇させた。正円窓への V2 拮抗薬(OPC-31260)負荷により対照側に比べ、明らかな脱水効果が観察されたが、組織損傷はなかった。Erythritol 投与群で水腫虚脱が観察された。

5) メニエール病 51 例を含む内リンパ水腫 60 例で血漿 VP 高値は 65%、グリセロール試験陽性は 47%、ドミナント SP は 70%であった。いずれも陰性は 1 例のみであったが、相互の明らかな相関は見られなかった。メニエール病群は非メニエール病群に比べ、KCNE1 遺伝子の 112G/A 変異、KCNE2 遺伝子の 198T/C 変異いずれも有意に高い割合を示した( $P < 0.002$ )。

6) メニエール病の有病率は 40/10 万人、罹患率は 3.2/10 万人であった。有病率は 1994 年、1997 年、

1999年に比べ増加しているが、罹患率に大きな変化はなかった。

7) GGA投与により、感覚細胞のHSP70の発現に増強がみられ、GM投与後の感覚細胞の生存率も有意に向上した。モルモット鼓室階のAMPAによる末梢前庭障害はエグラボンの正円窓投与で抑制され、効果は12時間後投与でも見られた。移植神経幹細胞の大部分がグリアに分化し、神経栄養因子産生能は確認されたが、測定可能量ではなかった。

8) GMの投与法は報告毎に多様であるが、聴力低下は少量反復法が小さかった。1回10mg未満、経過をみながら3-4週間隔、総量50mg未満で、めまいの変動、聴力、自発眼振を指標とするのが適切と結論された。

9) カエル前庭器モデルで、卵形囊の耳石再留置は一過性に電位を増加させ、臨床例の浮遊耳石置換後のめまいを説明していた。BPPVの経過は多様であるが、後半規管型、水平半規管型を問わず、クラブ結石症は半規管結石症に比べ、経時的な眼振残存率が高かった。CTPは外リンパに固有のことが確認され、ヒトで採取された全ての外リンパ液に証明された。

#### D. 考察

メニエール病患者は熱中行動と自己抑制行動が著しく強いこと、早期例では生活指導が薬物治療より治療効果の高いことが確認された。これらより、メニエール病は特異な行動特性に根ざす生活習慣病の可能性が高いといえる。努力に対し周囲からの報酬(感謝や評価など)不足がストレスを生む可能性が示唆された。早期の生活改善が進行予防に不可欠といえる。今後、多施設での検証が必要である。

患者のストレス状態を示す客観的指標があれば便宜であるが、現時点ではない。ストレス解析用DNAマイクロアレイは有望であるが、結果の再現性や意義は今後の問題であろう。血中ストレスマーカーは検査が容易であるが、変動しやすく、臨床応用にはさらなる工夫が必要である。

内リンパ水腫がVP-AQP2系を介して生成することは、これまでの実験結果からほぼ確実である。今回、患者群で血漿VP高値の傾向(65%)が確認されたが、グリセロール検査や蝸電図の結果とは相関しなかった。血漿VP高値が一過性でも、生成された内リンパ水腫は持続する。今後、水腫形成に関わるのが、

VP高値のみか、V2-receptorやAQP2の反応性、あるいは他の要因が関わるかが課題である。患者群でKイオンチャンネル遺伝子変異の割合が高いことが報告されたが、意味付けは今後の問題であろう。

メニエール病など内耳疾患では全身の投薬治療は効果が薄い。この壁を破るのが、正円窓からの薬物投与であり、全身投与に比べ桁異なる濃度での投与が可能である。この部門の研究が大きな成果を上げつつある。水腫にはV2拮抗薬(OPC-31260)が組織障害性もなく、水腫虚脱効果のあることが確認された。障害実験モデルでステロイドホルモンやATPの機能回復効果が判明しているが、今回、抗酸化剤やHSP(heat shock protein)誘導が感覚細胞の障害予防や回復促進に有効であった。投与時期、投与法、投与量など地道な実験が今後必要である。神経幹細胞移植は大部分がグリアとなり、現時点では当初の目的を達成していない。

メニエール病進行例のめまいには対症療法しかないのが現状である。めまい反復例に種々のGM投与が実施されてきた。文献のレビューから副作用が少なく安全な投与法の基準が判明したことは、有意義であろう。

メニエール病以外では、近年増加の著しい良性発作性頭位眩暈症が、社会的にも治療法と再発予防が望まれている。当初は、大多数が浮遊耳石置換法で解決したかに思われたが、多様な病態の存在が判明し、解決は簡単ではない。今後は動物モデル、臨床例の分析から、発病条件、再発予防の研究が必要である。内耳蛋白の研究から外リンパ固有の蛋白の同定につながり、診断困難な外リンパ瘻の確定診断に結びついた。

#### E. 結論

本分科会では初年度にメニエール病の発症を、個人ならびに環境要因→ストレス→バソプレッシン→内リンパ水腫形成の作業仮説を立て、研究してきた。今回の研究で、患者に熱中行動と自己抑制行動の割合が著しく高いことが確認され、生活習慣の改善が治療効果を生むことも裏付けられた。これより現時点では、発病早期に患者に病因を自覚させ、生活内容を改善させることが、進行の予防に重要と結論される。

日常的ストレスとバソプレッシンの関係はいまだ不明であるが、内リンパ水腫形成におけるVP-AQP2

系の役割が判明しつつあり、正円窓経由の V2 拮抗薬の水腫虚脱効果も証明された。正円窓経由の薬剤投与は、従来治療法になかった内耳病態の治療に、大きな可能性を開きつつある。動物実験レベルで、障害感覚細胞に対する薬効のエビデンスの質、量ともに増加している。メニエール病の病態が進行する以前の治療法として有望である。しかし、現段階では、メニエール病治療は、進行前の生活改善による再発予防が最善であり、これを促進する診断基準やガイドラインの作成、社会への広報活動が求められている。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 高橋正紘, 大貫純一, 飯田政弘. 内リンパ水腫患者の行動特性. 耳鼻臨床 2004;97:85-92.
- 2) 高橋正紘. シンポジウム 1「メニエール病研究に関する最近の話題—治療を中心に—」治療を見据えた診断基準と重症度分類. *Equilibrium Res* 2003;62:125-131.
- 3) Takahashi M, Sekine M, Ikeda T, Watanuki K, Hakuta S, Takeoka H. The effect of microgravity upon spatial orientation and posture regulation during Coriolis stimulation. *Acta Otolaryngol* 2004, in press.
- 4) Ikezono T, Shindo S, Li L, Omori A, Ichinose S, Watanabe A, Kobayashi T, Pawankar R, Yagi T. Identification of a novel Cochlin isoform in the perilymph: insights to Cochlin function and the pathogenesis of DFNA9. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:440-446.
- 5) 池園哲郎. メニエール病と遺伝子治療. *Equilibrium Res* 2003;62:112-116.
- 6) Ishikawa K, Wang Y, Wong WH, Shibata Y, Itasaka Y. Gait instability in patients with acoustic neuroma. *Acta Otolaryngol* 2004, in press.
- 7) Nakagawa T, Ito J. Application of cell therapy to inner ear disease. *Acta Otolaryngol* 2004;Suppl 551:6-9.
- 8) Nakagawa A, Uno A, Horii A, Kitahara T, Kawamoto M, Uno Y, Fukushima M, Nishiike S, Takeda N, Kubo T. Fos induction in the amygdale by vestibular information during hypergravity stimulation. *Brain Res* 2003;986:114-123.
- 9) Horii A, Kitahara T, Smith PF, Darlington CL, Masamura C, Kubo T. Effects of unilateral labyrinthectomy on GAD, GATI and GABA receptor gene expression in the rat vestibular nucleus. *Neuroreport* 2003;14:2359-2363.
- 10) Kitahara T, Fukushima M, Uno Y, Mishiro Y, Kubo T. Up-regulation of cochlear aquaporin-3 mRNA expression after intra-endolymphatic sac application of dexamethasone. *Neurol Res* 2003;25:865-870.
- 11) Otsuka K, Suzuki M, Furuya M. Model experiment of benign paroxysmal positional vertigo mechanism using the whole membranous labyrinth. *Acta Otolaryngol* 2003;123:515-518.
- 12) Furuya M, Suzuki M, Sato H. Experimental study of speed-dependent positional nystagmus in benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 2003;123:709-712.
- 13) Takumida M, Anniko M, Ohtani M. Radical scavengers for Meniere's disease after failure of conventional therapy: a pilot study. *Acta Otolaryngol* 2003;123:697-703.
- 14) Shimizu A, Takumida M, Anniko M, Suzuki M. Calpain and caspase inhibitors protect vestibular sensory cells from gentamicin ototoxicity. *Acta Otolaryngol* 2003;123:459-465.
- 15) 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 neurotropic factors and calpain inhibitors. *Acta Otolaryngol* 2003;123:8-13.
- 16) 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* 2003;14:423-425.
- 17) Sawada S, Takeda T, Kitano H, Takeuchi S, Okada T, Ando H, Suzuki M, Kakigi A. Aquaporin-1 (AQP1) is expressed in the stria vascularis of rat cochlea. *Hearing Res* 2003;181:15-19.
- 18) Takeda T, Sawada S, Takeda S, Kitano H, Suzuki M, Kakigi A, Takeuchi S. The effects of V2-antagonist (OPCA-31260) on endolymphatic hydrops. *Hearing Res* 2003;182:9-18.
- 19) Kitahara T, Kondoh K, Morihana T, Okumura S, Horii A, Takeda N, Kubo T. Steroid effects on vestibular compensation in humans. *Neurol Res* 2003;25:281-291.
- 20) Sekine F, Imai T, Morita K, Nakamae K, Miura K, Fujioka H, Kubo T, Takeda N. Vertical canal function in normal subjects and patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 2004, in press.
- 21) Horii A, Mitani K, Kitahara T, Uno A, Takeda N, Kubo T. Role of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) in the treatment of dizziness. *Otol Neurotol* 2004, in press.
- 22) Sugahara K, Inoue S, Izu H, Katoh Y, Katsuki K, Takemoto T, Shimogori H, Yamashita H, Nakai A. Heat shock transcription factor HSF1 is required for survival of sensory hair cells against acoustic overexposure. *Hearing Res* 2003;182:88-96.
- 23) Okuda T, Sugahara K, Shimogori H, Yamashita H. Inner ear changes with intracochlear gentamicin administration in guinea pigs. *Laryngoscope* 2004, in press.
- 24) Takemoto T, Sugahara K, Okuda T, Shimogori H, Yamashita H. The clinical free radical scavenger, edaravon, protects cochlear hair cells from acoustic trauma. *Eur J Pharmacol* 2004, in press.
- 25) Yasuda K, Fushiki H, Maruyama M, Watanabe Y. The effect of pitch tilt on postrotatory nystagmus in cats. *Brain Res* 2003;991:65-70.
- 26) Kimura H, Aso S, Tatanabe Y. Prediction of progression from atypical to definite Meniere's disease using electrocochleography and glycerol tests. *Acta Otolaryngol* 2003;123:388-395.
2. 学会発表
- 1) 和田涼子, 高橋正紘, 大貫純一, 小田桐恭子, 飯田政弘, 原田竜彦. 生活指導によるメニエール病難治例の治療. *日耳鼻* 2003;106:462.
- 2) 大貫純一, 高橋正紘, 和田涼子, 小田桐恭子, 飯田政弘, 原田竜彦. 内リンパ水腫患者の特異な行動特性—地域住民との比較調査. *日耳鼻* 2003;106:463.
- 3) 大貫純一, 高橋正紘. メニエール病の聴力予後とライフスタイル. パネルディスカッション—メニエール病の長期治療成績. *Equilibrium Res* 2003;62:499.
- 4) Ikezono T, Shinoda S, Lishu L, Omori A, Ichinose S, Watanabe A, Kobayashi T, Pawankar R, Yagi T. Molecular basis of neuro-otology. A proteomic approach identifies the human COCHLIN isoforms. The 55<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Honolulu, HI, 2003.3.30-4.5
- 5) 新藤 晋, 池園哲郎, 李 麗淑, 斉藤明彦, 八木聡明. COCHLIN 関連蛋白を用いた外リンパ瘻診断の試み. 第 104 回日耳鼻総会, 2003.5. 22-24.
- 6) Ishikawa K, Wang Y, Wong WH, Shibata Y, Itasaka Y. Pathological gait in patients with acoustic neuroma. ISPGR XVIth conference, Sydney, 2003.
- 7) Ito J. Hair cell restoration by cell transplantation. The 40<sup>th</sup> Inner Ear Biology Workshop, Granad, Spain, 2003.9.8.
- 8) Ito J. Regeneration of the inner ear. COE Symposium. Sendai, 2003.9.17.
- 9) 堀井 新, 雑賀孝昇, 西池季隆, 北原 紘, 宇野

- 敦彦, 西村将人, 福嶋宗久, 中川あや, 三谷健二, 久保 武. 難治性メニエール病および遅発性内リンパ水腫に対するゲンタマイシン鼓室内投与について. 第 104 回日耳鼻総会, 東京, 2003.5.
- 10) 三谷健二, 堀井 新, 宇野敦彦, 中川あや, 久保武. 過重力負荷がラット空間認知に及ぼす影響について. 第 62 回日本めまい平衡医学会, 横浜, 2003.11.
- 11) 鈴木伸弘, 市村彰英, 堀口利之, 小川恭生, 清水重敬, 北島尚治, 井上 斉, 鈴木 衛. 内耳性難聴における VEMP の検討. 第 104 回日耳鼻総会, 東京, 2003.5.
- 12) 竹之内剛, 古屋正由, 大塚康司, 小川恭生, 鈴木 衛. 温度眼振反応に関与する内リンパ動態の実験的研究. 第 104 回日耳鼻総会, 東京, 2003.5.
- 13) Takumida M, Anniko M. Free radicals and inner ear disorders – basic research and clinical trials. The 40<sup>th</sup> Workshop on Inner Ear Biology, Granada, Spain, 2003.9.
- 14) 工田昌矢, 夜陣紘治. HSP 誘導による前庭感覚細胞障害の予防. 第 62 回日本めまい平衡医学会, 横浜, 2003.11.
- 15) Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Sawada S, Azuma H, Higashiyama K, Takeuchi S. Time-course of dehydratic effects of isosorbide on experimentally-induced endolymphatic hydrops in guinea pigs. The 3<sup>rd</sup> International Symposium Inner Ear Pharmacology.
- 16) Takeda T, Takeda S, Takumida M, Kakigi A, Sawada S, Azuma H, Higashiyama K. The effect of edaravone on endolymphatic hydrops in guinea pigs. The 40<sup>th</sup> Inner Ear Biology Workshop, Granada, Spain, 2003.9.
- 17) Ando M, Sawada K, Sakata H, Takeda N, Fukui H. Increased corticotrophin-releasing factor immunostaining in mossy fiber terminals in apposition to unipolar brush cells in the cerebellum of rolling mouse Nagoya. The 26<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Tokyo, 2003.7.
- 18) Sekine K, Imai T, Nakamae K, Miura K, Fujioka H, Takeda N. Dynamics of vestibular ocular reflex in patients with cupulolithiasis and canalolithiasis. The 33<sup>rd</sup> Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, 2003.11.
- 19) Takemoto T, Sugahara K, Okuda T, Shimogori H, Yamashita H. Attenuation of cochlear damage from noise trauma by geranylacetone, an inducer of heat shock proteins. AAOO, Florida, 2004.2.
- 20) Shimogori H, Sugahara K, Tanaka K, Okuda T, Takemoto T, Yamashita H. Edaravone protects AMPA-induced vestibular disorder in the guinea pig. AAOO, Florida, 2004.2.
- 21) Okuda T, Sugahara K, Takemoto T, Shimogori H, Yamashita H. Pan-caspase inhibitor and caspase 9 inhibitor alleviate gentamicin-induced cochlear damage in guinea pigs. AAOO, Florida, 2004.2.
- 22) 将積日出夫, 坪田雅仁, 安部英樹, 渡辺行雄, 牛島良介. 積分筋電図を用いた新しい VEMP 加算方法. 第 104 回日耳鼻総会, 東京, 2003.5.
- 23) 浅井正嗣, 小林健二, 渡辺行雄. 一側前庭障害患者の動作解析. 第 104 回日耳鼻総会, 東京, 2003.5.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特許出願

国内出願

発明の名称: 外リンパ瘻の検出方法

出願番号: 特願 2003-182860

出願日: 2003 年 6 月 26 日

出願人: 日本医科大学, 三菱化学株式会社

外国出願

国際出願番号: PCT/JP03/08123

出願日: 2003 年 6 月 26 日

指定国: 全指定

# 分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
分担研究報告書

メニエール病の病因と治療に関する研究

主任研究者 高橋 正紘 東海大学教授

研究要旨 1) メニエール病患者群の対照群として、複数の地域住民でアンケート調査を新たに実施した。複数の地域住民、勤労者群間には、行動特性に有意の差はなかったが、患者群との比較ではどの対照群も、特定項目に著しい差を示した。患者群の特異な行動特性が再確認された。2) メニエール病で薬物治療のみが行われた群と、再発予防に重点を置いた生活指導群で、発病 1 年後の聴力を元にした病態進行度を比較した。生活指導群が有意に良好な聴力予後を示し、生活指導の治療効果が確認された。3) 生活指導を実施したメニエール病患者群で、患者のアンケートならびに診療録から、有効例と無効例の条件を調べた。早期例は効果が大きいのに対し、罹病期間の長い例、進行した例は効果が小さく、満足度の低いことが判明した。4) 看護師を対象として、夜勤がストレスや疲労度に与える影響を調べた。通常勤務に比べ、夜勤明けで疲労度は高まるが、各種ストレスマーカー(ADH, 血小板凝集能など)で有意の変化を示したものはなかった。5)  $\mu G$  環境がコリオリ刺激反応に与える影響を、姿勢、眼球、感覚別に調べ、総括した。1G では姿勢、眼球、感覚は一様に前庭刺激に反応したが、 $\mu G$  では眼振のみが誘発され、姿勢と感覚は消失した。理由を考察した。

A. 研究目的

1) 勤労者集団との比較で明らかになった、メニエール病患者群の特異な行動特性傾向を確認するために、農家の多い地域とサラリーマンの多い地域で、従来と同一のライフスタイルのアンケート調査を実施した。

2) メニエール病患者に対する生活指導の有効性を調べるために、再発予防に重点を置いた生活指導を実施した群と薬物治療のみが行われた群について、1 年後の聴力を比較した。

3) 生活指導の適応と限界を明らかにするため、生活指導を実施したメニエール病患者で、聴力およびめまいの推移と患者の満足度から、生活指導の有効症例と無効症例の条件を分析した。

4) 疲労が血中ストレスマーカーに及ぼす影響を調べるために、夜勤明け(一夜および二夜連続)の看護師を対象として疲労度とマーカーの血中物質濃度を、通常勤務明けの結果と比較した。

5)  $\mu G$  環境がコリオリ刺激中の姿勢、眼球運動、感覚に与える影響をすでに一部報告した。1G の結果と  $\mu G$  の結果の違いを統べる原理を考察した。

B. 研究方法

1) 一企業の勤労者 3,410 名(男性 2,373 名, 女性 1,037 名, 平均年齢 41.3 歳), 農業世帯が半数以上の自治体 161 名(男性 71 名, 女性 84 名, 平均年齢 48.0 歳), サラリーマン世帯の多い

市街地域の自治体 639 名(男性 287 名, 女性 352 名, 平均年齢 46.5 歳)の 3 つの対照群でライフスタイルのアンケート調査を実施した。行動特性 24 項目を、メニエール病患者 102 名(男性 29 名, 女性 73 名, 平均年齢 48.7 歳)と比較した。

2) 対象はメニエール病初発例で、再発予防の生活指導に重点の置かれた 37 症例(男性 11 名, 女性 37 名, 年齢平均 45.8 歳)と、薬物治療のみが行われた 29 症例(男性 9 名, 女性 20 名, 平均年齢 45.6 歳)である。初診から 1 年後の聴力の変化(病態進行度 0 点, 1 点, 2 点, 3 点の割合の変化)を  $\chi^2$  検定で比較した。

3) 生活指導を実施したメニエール病患者 100 名について、治療効果のアンケート調査結果ならびに問診、聴力検査所見から、各症例で生活指導の有効度を評価した。この結果から、生活指導が有効な症例に共通な特徴、生活指導の効果の少ない症例の特徴を求めた。

4) 同意の得られた健康な看護師 17 名(男性 1 名, 女性 16 名, 年齢 21 歳から 39 歳)を対象に、ストレスマーカーの ADH, コルチゾール, フィブリンゲン, その他の生化学的検査を実施した。午前の一定時に採血し、検査前日, 当日は自由飲水とし, 食事や睡眠を制限しなかった。同一対象で 1 日夜勤明けを 1 回, 2 日連続夜勤明けを 1 回, 休日明けの日勤開始前を 2 回(26 例)採血し調べた。採血時に疲労度アンケートを実施した。



5) 健康男性5名で1Gと $\mu$ Gでコリオリ刺激(回転中の頭部前屈)実験を行い, 姿勢変化, 眼球運動を記録し, 移動感覚を聴取した。姿勢変化を前胸部の3D直線加速度計で, 眼球運動をCCDビデオカメラ記録した。1Gで有効であった理論(外界座標から身体座標への画一的な変換)が $\mu$ Gで成立するか否かを検証した。

### C. 研究結果

1) 行動特性24項目のうち, 勤労者, 農村地域, 市街地域の間で, 有意差( $P < 0.01$ )を示す項目はなかった。3対照群すべてが, メニエール病患者群と比較して, 次の行動特性項目で著しい差( $P < 0.005$ )を示した。(1)徹底的にやらないと気がすまない, (2)仕事その他に熱中しやすい, (3)親や上司の期待に沿うよう努める, (4)いやなことがあっても我慢する, (5)取り掛かる前にいろいろ心配する方の5項目である。熱中行動と自己抑制行動, 心配性が患者群に特徴的であった。

2) 生活指導群の初診時聴力は, 病態進行度1点が86.5%, 2点が10.8%, 3点が2.7%で, 1年後は0点が73.0%, 1点が10.8%, 2点13.5%, 3点が2.7%であった。薬物治療群は, 初診時進行度1点が82.8%, 2点が13.8%, 3点が3.4%で, 1年後は0点51.7%, 1点が27.6%, 2点が13.8%, 3点が6.9%であった。初診時の進行度に両群間で差はなかったが, 1年後の進行度と進行度1点(低音障害)に限った1年後の進行度はともに, 危険率0.1%未満で有意に生活指導群が薬物治療群より良好であった。

3) 100名の生活指導治療群のなかで, 聴力の推移とアンケート結果から, 治療が無効と判定されたものが12症例見られた。これらの症例は少数の例外を除き, 罹病期間が5年以上か病態進行度が2点か3点であった。これより, 罹病期間の長いものや不可逆病変例で, 生活指導の効果や満足度の低いことが判明した。

4) 疲労度の点数は, 休日明け(勤務前)に比べ, 1日夜勤明けと2日連続夜勤明けが明らかに増加していた。しかし, 勤務前と夜勤明けでADHの値に有意の変化は見られず, 疲労度とADHの値の間にも有意の相関は見られなかった。他のストレスマーカーについては, コルチゾールもフィブリノーゲンも疲労度と相関を示さなかったが, 2日連続の夜勤明けのフィブリノーゲンの値は疲労度と関連した。

5) 1Gでは姿勢, 眼振, 移動感覚いずれもコリ

オリ刺激に様に反応した。 $\mu$ Gでは慣性力(コリオリの力)の方向にわずかに上体が移動したが, 慣性入力に対する姿勢変化や移動感覚は誘発されなかった。唯一, 眼振だけが $\mu$ Gでも1Gに類似した反応を示した。これらの結果から,  $\mu$ Gでは重力慣性力座標に依存する前庭反応は消失し, 視覚性座標に依存する前庭反応のみが誘発された, と解釈された。

### D. 考察

1) 勤労者群との比較から判明したメニエール病患者に特徴的な行動特性(習慣)は, 地域住民を対照群としても同様に確認された。同時に, 対象が勤労者か地域住民か, 農業世帯の多い地域か, サラリーマン世帯の多い地域かを問わず, 行動特性は類似した分布を示すことが判明した。既に性や年齢が行動特性に及ぼす影響の小さいことが知られており, さらに環境に影響されにくいことが裏づけられた。今回の結果は, 熱中行動や自己抑制行動, 心配性がメニエール病発症と深く関わることを支持している。

2) 内リンパ水腫の経年的な病態進行度の分析から, 発症1年を過ぎると難治となる傾向が判明している。今回は発病早期の受診時と1年後の聴力予後を, 病態進行度を指標として, 生活指導群と薬物治療群と比較した。発症1年という短期間の観察でも, 生活指導群で明らかに成績が良好であった。1年後の改善と不変+悪化の割合は, 生活指導群で84.4%対15.6%, 薬物治療群で58.3%対41.7%であり, 生活指導群が再発予防に有効なことが裏付けられた。

3) 今回の調査から, 聴力予後や自覚的な満足度で生活指導が有効な例は, 罹病期間の短い例, 進行していない例であり, 無効な例は罹病期間の長い例, 進行した例であった。病歴の長い例や病態進行度3点の進行例は, 蝸牛症状の軽快が難しいため満足度も低く, 生活指導内容を実践する意欲も低くなる。メニエール病の進行例を軽快させる治療法のない現在, 早期の再発予防に有効な生活指導はもっとも効果的な治療法といえる。

4) アンケート調査から, メニエール病発症の誘因として, 多忙, 睡眠不足など肉体的疲労が1, 2位を, 職場対人関係や家庭トラブルなど心労が3, 4位を占めている。今回は睡眠不足がADHや血小板凝集能などストレスマーカーに与える影響を調べた。疲労度は有意に亢進したが, ストレスマーカーの有意な変化は観察されなかった。この理由とし

ては、夜勤に慣れた看護師であること、水分などの制限をしなかったこと、夜勤明け直後であったこと、など幾つかの可能性が考えられる。今後は、同一対象における検査の反復と、観察例数の増加が必要である。

5) 1G のコリオリ刺激に対し一様に反応する姿勢、眼球、感覚は、知覚された外界座標から身体座標への画一的な変換として説明できる。 $\mu G$  では外界座標の Z 軸の消失で基準が任意となると同時に、身体に作用する重力慣性力環境が消失する。この結果、重力を Z 軸とする座標を介する姿勢と感覚の反応は消失するが、視覚空間にはるかに依存する眼球運動は維持される。1G では重力空間と視覚空間がほぼ一致するため、姿勢と眼球が類似した反応を示す。しかし、 $\mu G$  では重力空間のみが消失するために、視覚空間に依存する眼球運動は維持されるが質的に変化する、と推測される。

#### E. 結論

1) 調査対象が勤労者集団、農業世帯の多い地域、サラリーマンの多い地域と変わっても、行動特性に違いは見られなかった。一般対照群に比べメニエール病患者群は、特定の熱中行動、自己抑制行動、逃避行動の著しい傾向 ( $P < 0.005$ ) が確認された。

2) メニエール病初発例で、再発予防に重点を置いた生活指導群 37 例と薬物治療群 29 例の 1 年後の聴力(病態進行度)を retrospective に比較した。危険率 0.1% で生活指導群が薬物治療群の成績を上回った。

3) 生活指導を実施したメニエール病患者 100 名で、聴力予後と自覚的満足度から有効性を調査した。88 名が有効、12 名が無効と判定された。無効例に長い罹病期間、進行した病態の例の多い傾向があった。

4) 睡眠不足がストレスマーカーに及ぼす影響を知るため、看護師 17 名で通常勤務と夜勤明けを比較した。ADH、血小板凝集能その他、いずれも有意の変化は見られなかった。

5) 1G では姿勢、眼球、感覚が一様に前庭刺激に反応するが、 $\mu G$  では姿勢と感覚の反応が消失し、眼振反応は維持された。これらの違いは、外界空間から身体空間の画一的変換と、重力慣性力空間(姿勢が依存)と視覚性空間(固視が依存)の概念で説明可能であった。

#### F. 健康危険情報

今回の調査から、(1)周囲の期待に応えるために我慢して努力する行動(熱中行動と自己抑制行動)がメニエール病の発病や増悪に関わること、(2)生活習慣の改善が再発予防に薬物治療よりも有効なこと、が裏づけられた。メニエール病は生活習慣病的な心身症の可能性が強い。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 高橋正紘, 大貫純一, 飯田政弘. 内リンパ水腫患者の行動特性. 耳鼻臨床 2004;97:85-92.
- 2) 高橋正紘. シンポジウム 1「メニエール病研究に関する最近の話題—治療を中心に—」治療を見据えた診断基準と重症度分類. *Equilibrium Res* 2003;62:125-131.
- 3) 高橋正紘. トレーニングと空間識. *Equilibrium Res* 2003;62:520-524.
- 4) 高橋正紘. めまいの病態—耳鼻科の立場から. 神経内科 2003;59:453-459.
- 5) 高橋正紘. めまい. ガイドライン外来診療 2003. 日経メディカル開発, 東京, 2003, pp.404-405.
- 6) 高橋正紘. 耳鼻咽喉科疾患—メニエール病. 今日の診断基準. 南江堂, 東京, 印刷中.
- 7) 高橋正紘. 内リンパ水腫の聴力変動にみられる規則性. *Otol Jpn* 2003;13:135-140.
- 8) Takahashi M, Sekine M, Ikeda T, Watanuki K, Hakuta S, Takeoka H. The effect of microgravity upon spatial orientation and posture regulation during Coriolis stimulation. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2004;in press.

##### 2. 学会発表

- 1) 関根基樹, 高橋正紘, 飯田政弘, 池田卓生, 綿貫浩一, 福田裕次郎, 武岡 元, 栗山可奈, 後藤壮輔, 宮内孝典. 0G 空間におけるコリオリ刺激実験. 日耳鼻 2003;106:438.
- 2) 小田桐恭子, 高橋正紘, 大貫純一, 一氏佳代子, 飯田政弘. 内リンパ水腫の病態進行と増悪要因. 日耳鼻 2003;106:440.
- 3) 和田涼子, 高橋正紘, 大貫純一, 小田桐恭子, 飯田政弘, 原田竜彦. 生活指導によるメニエール病難治例の治療. 日耳鼻 2003;106:462.
- 4) 大貫純一, 高橋正紘, 和田涼子, 小田桐恭子, 飯田政弘, 原田竜彦. 内リンパ水腫患者の特

異なる行動特性—地域住民との比較調査. 日耳鼻 2003;106:463.

- 5) 関根基樹, 高橋正紘, 池田卓生, 綿貫浩一, 武岡 元. 1Gと $\mu$ Gにおける sensory-motor coordination. *Equilibrium Res* 2003;62:446.
- 6) 高橋正紘, 関根基樹, 池田卓生, 綿貫浩一, 武岡 元. 外界座標を鋳型とする運動制御仮説. *Equilibrium Res* 2003;62:446.
- 7) 佐藤梨里子, 高橋正紘, 大貫純一, 飯田政弘. 両側内リンパ水腫の分析. *Equilibrium Res* 2003;62: 474.
- 8) 小田桐恭子, 高橋正紘, 大貫純一, 関根基樹, 飯田政弘. 異なる対象群における行動特性調査. *Equilibrium Res* 2003;62:461.
- 9) 和田涼子, 高橋正紘, 大貫純一, 関根基樹, 飯田政弘. 生活指導による内リンパ水腫患者の治療. *Equilibrium Res* 2003;62:477.
- 10) 大貫純一, 高橋正紘. メニエール病の聴力予後とライフスタイル. パネルディスカッション—メニエール病の長期治療成績. *Equilibrium Res* 2003;62:499.
- 11) 高橋正紘, 関根基樹. 外界知覚が姿勢を制御する. 第3回姿勢と歩行研究会, 東京, 2004.3.6.
- 12) 関根基樹, 高橋正紘.  $\mu$ G空間における姿勢変化と眼球運動の乖離. 第3回姿勢と歩行研究会, 東京, 2004.3.6.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 異なる地域対象群における行動特性の調査

大貫純一, 高橋正紘, 和田涼子, 佐藤梨里子  
(東海大学医学部耳鼻咽喉科)

### 【はじめに】

我々はライフスタイルに関するアンケート調査を、一般勤労者群と内リンパ水腫群で実施し、比較した結果、内リンパ水腫患者に特異な行動特性のあることを報告してきた<sup>1)2)</sup>。メニエール病患者に限っても全く同様の結果が得られている。しかし、対照群として扱った一企業の勤労者集団が一般集団を代表するか、という指摘があった。メニエール病患者には専業主婦や高齢者もおり、勤労者のみではない。今回この問題を解決するために、主として農業に従事する世帯の多い自治体と、市街地に近くサラリーマンの多い自治体に、新たに同様のアンケート調査を実施した。この結果を従来の勤労者集団、メニエール病患者集団と比較したので報告する。

### 【対象】

勤労者集団: 神奈川県内の一企業の全従業員約 4,000 名に対し、定期健康診断の際にアンケート調査に協力してもらった。有効な解答が得られた 3,410 名を対象とした。男性が 2,373 名、女性が 1,037 名、年齢は 19 歳～73 歳、平均 41.3 歳であった。

農村地域: 神奈川県内の協力を得られた一自治体を対象とした。この自治体は農業を営む世帯が半数以上を占める。20 歳以上の住民を対象とし、アンケート調査表を配布した。郵送で回収し、有効な回答の得られた 161 名を対象とした。男性が 71 名、女性が 84 名、年齢は 20 歳～88 歳、平均 48.0 歳であった。

市街地域: 神奈川県内の協力を得られた一自治体を対象とした。この自治体はサラリーマンを中心とした核家族が多く、市街地に近い環境にある。20 歳以上の住民を対象として、アンケート調査表を配布した。郵送で回収し、有効な解答の得られた 639 名を対象とした。男性が 287 名、女性が 352 名、年齢は 20 歳～86 歳、平均 46.5 歳であった。

メニエール病患者: 複数施設を受診したメニエール病患者 102 名を対象とした。男性が 29 名、女性が 73 名、年齢は 19 歳～72 歳、平均 48.7 歳であった。メニエール病の診断はメニエール病診断の手引き(厚生省研修班 1974 年)に基づき診断した。アンケート調査は初診から 3 ヶ月以内に実施された。

### 【方法】

従来使用してきたライフスタイルに関するアンケート用紙を用いて調査した。これは日常の過ごし方、行動特性、ストレス源、気分転換の多寡、自律神経失調的な症状よりなる。そのうち行動特性を比較した(表 1)。行動特性の調査項目は、タイプ A 行動特性のうち、攻撃因子 6 項目、熱中因子 4 項目、時間切迫因子 4 項目、日本人に多いといわれる自己抑制 5 項目、逃避 5 項目の計 24 項目である。各項目について、そうではない、まあまあ、あそうである、大いにそうであるの 3 つの程度から選択してもらい、各程度の占める割合を集団間で比較した。検定は  $\chi^2$  検定を用いた。

### 【結果】

行動特性 24 項目のうち、勤労者、農村地域、市街地域の間で、有意差 ( $P < 0.01$ ) を認めた項目はなかった。メニエール病患者群と他の 3 集団の間で著しい差 ( $P < 0.005$ ) を認めた項目は、徹底的にやらないと気がすまない(熱中因子)、仕事その他に熱中しやすい(熱中因子)、親や上司の期待に沿うよう努める(自己抑制)、いやなことがあっても我慢する(自己抑制)、取り掛かる前にいろいろ心配する方である(逃避)の 5 項目であった(図 1)。休んで何もしないと落ち着かない(時間切迫因子)は、メニエール病患者群と勤労者、市街地域で有意差 ( $P < 0.005$ ) を認め、一度に二つのことをしようとする(時間切迫因子)は、メニエール病患者群と勤労者、農