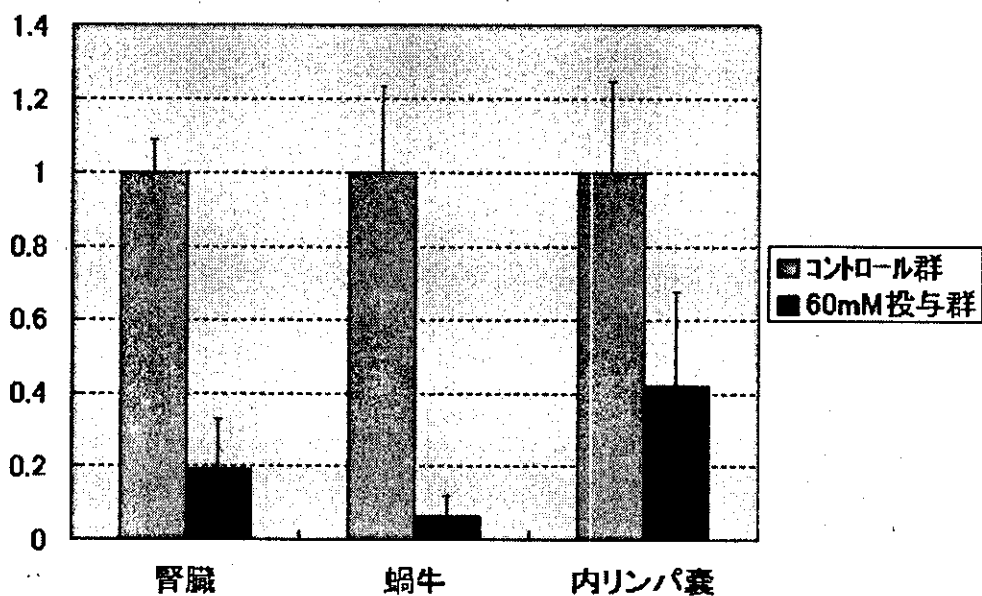


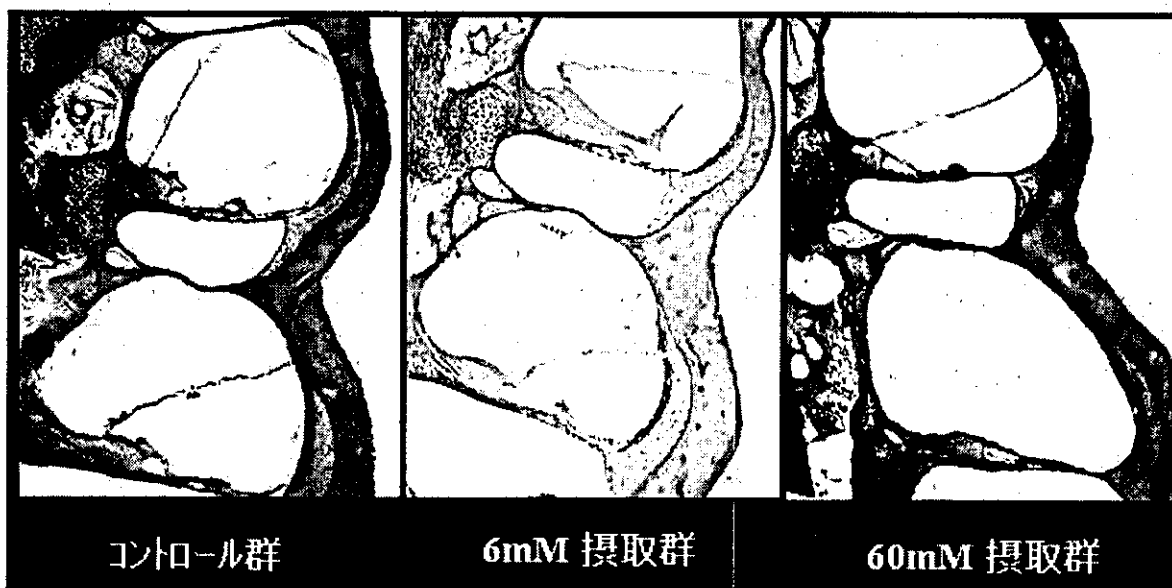
AQP2 mRNAの臓器別発現量の比較



実験2:組織学的検討

コントロール群では、内リンパ囊閉塞により著明な内リンパ水腫が認められるが、6mM lithium 摂取群では、軽度の内リンパ水腫の軽減効果が認められた。60mM 摂取群では、著明な内リンパ水腫軽減が認められ、基底回転では高度の虚脱が認められた。

ライソネル膜の伸展度(%)と中央階の膨化度(%)の散布図より内リンパ水腫の程度を統計的に評価すると、lithium の摂取量の増加に反比例して内リンパ腔の容積は減少することが判明した。



【考案・結論】

今回の実験結果から、蝸牛、内リンパ囊の AQP2 mRNA の発現は、腎臓と同様にリチウムによって抑制される事が判明した。その結果、内リンパ腔の水代謝が阻害され、内リンパ腔が虚脱し、実験的内リンパ水腫も減荷された。この現象は、腎臓における水の再吸収機構と類似した VP-AQP2 システムが内耳においても機能していることを支持している。さらに、リチウムが内リンパ水腫治療薬となりうる可能性をうかがわせている。実際、Thomsen らは、メニエール病患者に炭酸リチウムを投与し、ある程度の効果をあげているが、1976 年以後メニエール病にリチウムを使用した報告はない。炭酸リチウムは、躁うつ病の治療薬であり、服用基準を守れば、安全に使用することができる薬剤である。メニエール病の治療薬として使用可能かどうか、今後の検討が待たれる。

【参考文献】

- 1) Nielsen S, Frøkiær J, Marples D, Kwon T, Agre P, Knepper W. Aquaporins in the kidney: From molecules to medicine. *Physiological Rev* 2002; 82: 205-244.
- 2) Sawada S, Takeda T, Kitano H, Takeuchi S, Kakigi A, Azuma H. Aquaporin-2 regulation by vasopressin in the rat inner ear. *Neuroreport* 2002; 13:1127-1129
- 3) Thomsen J, Bech P, Geisler A, Jørgensen M, Rafaelsen O, Terkildsen K, Udsen J, Zilstorff K. Meniere's disease. Preliminary report of lithium treatment. *Acta Otolaryngol* 1974; 78: 59-64.
- 4) Thomsen J, Bech P, Geisler A, Prytz S, Rafaelsen O, Vendsborg P, Zilstorff. Lithium treatment of Meniere's disease. Results of a double-blind cross-over trial. *Acta Otolaryngol* 1976; 82: 294-296.
- 5) Lutz EG. Lithium carbonate for Meniere's disease. *J Med New Jersey* 1974; 71: 502.
- 6) Thomsen J, Bech P, Geisler A, Prytz S, Rafaelsen OJ, Vendsborg P, Zilstorff K. Lithium treatment of Meniere's disease. Results of a double-blind Cross-over trial. *Acta Otolaryngol* 1976; 82: 294-296.
- 7) Takeda T, Sawada S, Takeda S, Kitano H, Suzuki M, Kakigi A, Takeuchi S. The effects of V2-antagonist (OPC-31260) on endolymphatic hydrops. *Hearing Res* 2003; 182: 9-18

厚生労働省科学研究補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

メニエール病の難聴の長期予後と BPPV における眼振の性状と治癒期間に関する研究

分担研究者 武田 憲昭 徳島大学教授

研究要旨 長期間経過を観察した一側性メニエール病症例 36 例を対象として、難聴の進行に関与する要因について検討した。高度進行症例と高度進行に至らなかった症例ともにめまい発作時に約 3dB の聴力悪化を認めた。非めまい時には、高度進行に至らなかった症例は約 3dB の聴力改善を認めたのに対し、高度進行症例は聴力改善が認められなかった。発症から治療開始までの期間は、高度進行に至らなかった症例では平均 7.6 か月に対し、高度進行症例では平均 15.5 か月と有意に長かった。後半規管型 BPPV (P-BPPV, 30 例) および方向交代性下向性眼振を認めた外側半規管型 BPPV (H-BPPV, 18 例) の頭位眼振の自然経過と治癒期間の関連を検討した。H-BPPV の頭位眼振は P-BPPV 症例に比べ有意に眼振持続時間が長かったが、最大緩徐相速度は両者に差を認めなかった。眼振持続時間と最大緩徐相速度の間には、相関関係はなかった。早期に治癒する症例と治癒が遅延する症例の 2 群があり、治癒までに 40 日以上かかった症例は眼振持続時間が短い傾向が認められた。

A. 研究目的

1) 長期経過を観察しえた一側性メ病症例を対象とし、聴力変化の経時的変化を解析し、難聴の進行に関与する要因について検討する。

2) 方向交代性下向性眼振を認めた外側半規管型 BPPV 症例及び後半規管型 BPPV 症例の頭位眼振の性状と治癒期間との関係を検討する。

B. 研究方法

1) 対象は 1987 年から 1998 年までに受診し、長期観察することができた一側性メ病確実例 36 例(男性:14 例, 女性:22 例, 初診時平均年齢:47.6±13.3 歳)である。診療厚生労働省研究班のメ病の重症度分類に従い、最終聴力によって高度進行症例(全音域で 40dB 以上の悪化)と軽・中度進行症例に分類し比較検討した。詳細な病歴より発症年月日を推定し、各症例の発症から 3 か月ごとの聴力変化を平均することで、高度進行症例及び軽・中度進行症例の啓示的な聴力変化を求めた。また、高度進行症例及び軽・中度進行症例において、3 か月ごとの聴力変化をめまい発作時・非めまい発作時で比較した。

2) 対象は、関西労災病院耳鼻咽喉科を受診し、眼振を確認することによって BPPV と診断された 48 例(男性:22 女性 26 例)について検討した。後半規管型 P-BPPV はめまい平衡医学会のめまい診断基準科のための資料に準じて診断した。方向交代性下向性眼振を示した外側半規管型 H-BPPV

(下向性)はめまい平衡医学会のめまい診断基準科のための資料を改変した基準に準じて診断した。P-BPPV は 30 例, H-BPPV(下向性)は 18 例であった。これらの症例に対し、自然治癒する場合が多い旨を説明し、無治療で経過を観察し、眼振およびめまい発作が消失した時点で完全寛解とした。解析方法は我々が開発した 3 次元主軸解析法を用い、頭位性眼振の回転軸周りの角速度を求め、最大緩徐相速度(MSPEV)を求めた。これにより回転軸の影響を受けず H-BPPV と P-BPPV の MSPEV を比較検討することができる。

C. 研究結果

1) 高度進行例では発症 3 年以内に約 20dB の聴力悪化を認め、その後は同程度の聴力で推移しており、高度進行以外の症例では発症早期より聴力の回復がみられ、その後も聴力変動はあるものの聴力はほぼ温存されていた。また高度進行症例と高度進行以外の症例ともにめまい時に約 3dB の聴力悪化を認めたが、非めまい時では高度進行症例で聴力改善が認められないのに対し、高度進行以外の症例では約 3dB の聴力改善が認められた。また、高度進行症例では発症から治療開始までの期間は平均 15.5 ヶ月なのに対し、高度進行以外の症例では平均 7.6 ヶ月と有意に早期に治療が開始されていることがわかった。

2) H-BPPV(下向性)症例は P-BPPV 症例に比べ有意に眼振持続時間が長かったが、最大緩徐相

速度は両者に差を認めなかった。眼振持続時間と最大緩徐相速度の間には相関関係はなかった。眼振持続時間および最大緩徐相速度と治癒期間について検討すると、P-BPPV 症例と H-BPPV(下向性)症例のともに治癒までに 40 日以上かかった治癒遷延例では、眼振持続時間が短い傾向が認められた。

D. 考察

1)メ病の高度進行例は、めまいのない非発作期に聴力の改善が見られず、めまい発作により徐々に難聴が進行していた。メ病の高度進行例は、発症から治療開始までの期間が長く、初診時の聴力も悪い傾向があり、聴力の長期的予後不良の原因と考えられる。メ病は、発症から早期に治療を開始することで聴力が保存できる可能性が示唆された。

2)BPPV の半規管数学モデルでは、眼振持続時間に関与する要素は耳石の移動距離であり最大緩徐相速度に関与する要素は耳石の移動距離に加え、耳石の大きさ・質量が関与する。自然治癒が遅延する BPPV 症例は頭位眼振の眼振持続時間が短いことから、耳石の移動距離が短い、すなわち耳石が移動しにくいと考えられ、自然治癒が遅れる原因である可能性が示唆された。

E. 結論

1)一側性メ病は発症から早期に治療を開始することにより、長期的に聴力が保存できると考えられた。

2)BPPV の自然治癒が遅延する症例は頭位眼振の眼振持続時間が短く、浮遊耳石が移動しにくいために治癒しにくいと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sekine K, Imai T, Nakamae K, Miura K, Fujioka H and Takeda N: Dynamics of vestibulo-ocular reflex in patients with horizontal semicircular canal variant of benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol.* 2004; 124: 587-594.
- 2) Sawada K, Ando M, Sakata H H, Sun XZ, Jeong YG, Hisano S, Takeda N and Fukui

Y: Abnormal expression of tyrosine hydroxylase not accompanied by phosphorylation at serine 40 in cerebellar Purkinje cells of ataxic mutant mice, rolling mouse Nagoya and dilute-lethal. *Cong. Anomal.* 2004; 44: 46-50.

- 3) Horii A, Mitani K, Kitahara T, Uno A, Takeda N and Kubo T: Role of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) in the treatment of dizziness. *Otol. Neurotol.* 2004; 25: 536-543.
- 4) Sekine K, Imai T, Morita M, Nakamae K, Miura K, Fujioka H, Kubo Y and Takeda N: Vertical canal function in normal subjects and patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol.* 2004; 124: 1046-1052.
- 5) Akizuki H, Uno A, Arai K, Morioka S, Ohyama S, Nishiike S, Tamura K and Takeda N. Effects of Immersion in virtual reality on posture control. *Neurosci. Lett.*, 2005, in press.
- 6) Imai T, Sekine K, Hatori K, Takeda N, Koizuka I, Nakamae K, Miura K, Fujioka H and Kubo T: Comparing the accuracy of video-oculograph (VOG) and sclera search coil system in human in vivo eye movement analysis. *Auris Nasus Larynx*, 2005, in press.
- 7) Imai T, Ito M, Takeda N, Uno A, Matsunaga T, Sekine K and Kubo T: Natural course in remission of positional vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *J. Neurol.*, 2005, in press.
- 8) 北原 紘, 武田憲昭, 肥塚 泉, 荻野 仁: メニエール病に対する浸透圧利尿薬の長期連続投与の治療効果と蝸電図におよぼす影響. *Equilibrium Res* 2004; 63: 237-241.
- 9) 安藤正裕, 澤田和彦, 坂田ひろみ, 福井義浩, 武田憲昭: ローリングマウス小脳におけるカルニチン陽性 unipolar brush cell と CRF 陽性苔状線維終末. 頭頸部自律神経 2004; 18: 53-55.
- 10) 関根和教, 武田憲昭: 書字検査. *JOHNS* 2004; 20: 351-354.

- 11) 武田憲昭:空間識と神経伝達物質. *Equilibrium Res.* 2004; 63: 1-7.
- 12) 武田憲昭:めまい・ふらつきの治療. *JOHNS* 2004; 20: 1512-1514.
- 13) 北原 紘, 武田憲昭:聴覚. 分子脳・神経機能解剖学, 遠山正弥, 編, 金芳堂, 2004pp. 385-400.
- 14) 北原 紘, 武田憲昭:平衡覚. 分子脳・神経機能解剖学, 遠山正弥, 編, 金芳堂, 2004;pp. 400-412,
- 15) 武田憲昭:急性低音障害型感音難聴とメニエール病の関係. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科クリニックトレンド Part 4, 野村恭也, 本庄 巖, 小松崎篤編, 中山書店, 2004;pp.58-60.
2. 学会発表
- 1) Sekine K, Imai T and Takeda N: Effects of Epley and Lempert maneuvers on positional vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. 23rd Barany Society Meeting, Paris, 2004. 7.
- 2) Imai T, Ito M, Takeda N, Matsunaga T and Kubo T: Benign paroxysmal positional vertigo affects to the horizontal and posterior semicircular canal simultaneously: combination of P-BPPV and H-BPPV. 23rd Barany Society Meeting, Paris, 2004. 7.
- 3) Akizuki H, Uno A, Arai K, Morimoto S, Nishiike S, Watanabe H, Matsuoka K, Ohyama S, Tamura K and Takeda N: Effects of immersion in virtual reality on posture control. 23rd Barany Society Meeting, Paris, 2004. 7.
- 4) Horii A, Mitani K, Kitahara T, Uno A, Takeda N and Kubo K: Role of SSRI in the treatment of dizziness. 23rd Barany Society Meeting, Paris, 2004. 7.
- 5) Uno A, Nakagawa A, Horii A, Mitani K, Takeda N and Kubo T: Effects of an NK1 receptor antagonist on motion sickness in rats and its putative sites of action. 23rd Barany Society Meeting, Paris, 2004. 7.
- 6) 関根和教, 今井貴夫, 伊東真人, 武田憲昭: 後半規管型 BPPV 及び外側半規管型 BPPV における耳石置換法の治療効果. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2004. 5.
- 7) 今井貴夫, 伊東真人, 松永 喬, 武田憲昭, 和泉憲政, 細川清人, 久保 武:同一例で, 外側半規管型, 後半規管型を合併した良性発作性頭位めまい症症例の検討. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2004. 5.
- 8) 堀井 新, 三谷健二, 北原 紘, 宇野敦彦, 武田憲昭, 久保 武:SSRI のめまい患者に対する有用性について:うつおよびめまいアンケートを用いた検討. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2004. 5.
- 9) 中川あや, 宇野敦彦, 堀井 新, 西池季隆, 三谷健二, 武田憲昭, 久保 武:重力変化による扁桃体・弧束核の神経活性化とラット動揺病. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2004. 5.
- 10) 安藤正裕, 武田憲昭, 澤田和彦, 坂田ひろみ, 福井義浩:ローリングマウス前庭小脳におけるカルレチニン陽性 unipolar brush cell と CRF 陽性苔状線維終末. 第 30 回日本耳鼻咽喉科学会四国四県地方部会連合学会. 2004.6.
- 11) 戸田直紀, 東 貴弘, 中村克彦, 武田憲昭:ムンプス及び VZV における内耳障害の検討. 第 30 回日本耳鼻咽喉科学会四国四県地方部会連合学会. 2004.6.
- 12) 戸田直紀, 東 貴弘, 武市美香, 中村克彦, 武田憲昭:Hunt 症候群における内耳道造影 MRI の検討. 第 14 回日本耳科学会, 2004.10.
- 13) 上枝仁美, 関根和教, 佐藤 豪, 武田憲昭:メニエール病の長期の聴力変化. 第 63 回日本めまい平衡医学会, 2004.11.
- 14) 大山晴三, 西池季隆, 今井貴夫, 渡邊 洋, 松岡克典, 久保 武, 秋月裕則, 武田憲昭:身体偏倚を引き起こす VR (Virtual Reality) 空間における歩行軌跡と眼球運動. 第 63 回日本めまい平衡医学会, 2004.11.
- 15) 西池季隆, 北原 紘, 武田憲昭, 坂田義治:周期性眼振を認めた歯状核赤核ルイ体萎縮症の 1 例. 第 63 回日本めまい平衡医学会, 2004.11.
- 16) 北原 紘, 堀井 新, 近藤千雅, 西池季隆, 奥村新一, 武田憲昭, 久保 武:めまいを伴う突発性難聴および前庭神経炎の前庭代償. 第 63 回日本めまい平衡医学会, 2004.11.
- 17) 和田佳郎, 和田隆広, 塚本一義, 武田憲昭:弓道選手における視覚外乱への適応過程. 第

63 回日本めまい平衡医学会, 2004.11.

- 18) 今井貴夫, 伊東真人, 武田憲昭, 関根和教, 佐藤 豪, 松永 喬, 細川清人, 久保 武: 外側半規管型良性発作性頭囲めまい症における頭位変換眼振の経時的变化. 第 63 回日本めまい平衡医学会, 2004.11.
- 19) 関根和教, 今井貴夫, 佐藤 豪, 伊東真人, 武田憲昭: 後半規管型 BPPV 及び外側半規管型 BPPV の自然経過と耳石置換法の治療効果. 第 63 回日本めまい平衡医学会, 2004.11.
- 20) 佐藤 豪, 関根和教, 今井貴夫, 伊東真人, 武田憲昭: 水平半規管型 BPPV 及び後半規管型 BPPV の眼振の正常と治療経過. 第 63 回日本めまい平衡医学会, 2004.11.
- 21) 小野晃代, 関根和教, 佐藤 豪, 秋月裕則, 武田憲昭: エアーカーリック検査の刺激条件の検討. 第 30 回日本耳鼻咽喉科学会中国四国地方部会連合学会, 2004.12.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

メニエール病の難聴の長期予後

武田憲昭, 関根和教, 上枝仁美, 佐藤 豪
(徳島大学医学部耳鼻咽喉科)

【はじめに】

メニエール病は蝸牛症状を随伴するめまい発作を反復する疾患であるが、めまいは次第に改善され、最終的には難聴、耳鳴りという蝸牛症状が問題になることが多い¹⁾。難聴は可逆的に変動し改善と増悪を繰り返しながら反復あるいは遷延するうちに徐々に不可逆的になる²⁻⁴⁾。本研究では長期経過を観察しえた一側性メニエール病症例を対象として聴力変化を解析し、難聴の進行に関与する要因について検討した。

【対象と方法】

対象は1987年から1998年までに受診し、長期観察することができた一側性メニエール病確実例36例(男性:14例, 女性:22例, 初診時平均年齢:47.6±13.3歳)である。診療厚生労働省研究班のメニエール病の重症度分類^{5,6)}に従い、最終聴力によって高度進行症例(全音域で40dB以上の悪化)と軽・中度進行症例に分類し比較検討した。詳細な病歴より発症年月日を推定し、各症例の発症から3か月ごとの聴力変化を平均することで、高度進行症例及び軽・中度進行症例の啓示的な聴力変化を求めた。また、高度進行症例及び軽・中度進行症例において、3か月ごとの聴力変化をめまい発作時・非めまい発作時で比較した。

【結果】

高度進行例では発症3年以内に約20dBの聴力悪化を認め、その後は同程度の聴力で推移しており、高度進行以外の症例では発症早期より聴力の回復がみられ、その後も聴力変動はあるものの聴力はほぼ温存されていた。また高度進行症例と高度進行以外の症例ともにめまい時に約3dBの聴力悪化を認めたが、非めまい時では高度進行症例で聴力改善が認められないのに対し、高度進行以外の症例では約3dBの聴力改善が認められた。発症から治療開始までの期間は高度進行症例では平均15.5ヶ月なのに対し、高度進行以外の症例では平均7.6ヶ月と有意に早期治療することができていた。

【考察】

メニエール病の高度進行例は、めまいのない非発作期に聴力の改善が見られず、めまい発作により徐々に難聴が進行していた。メニエール病の高度進行例は、発症から治療開始までの期間が長く、初診時の聴力も悪い傾向があり、聴力の長期的予後不良の原因と考えられる。メニエール病は、発症から早期に治療を開始することで聴力が保存できる可能性が示唆された。

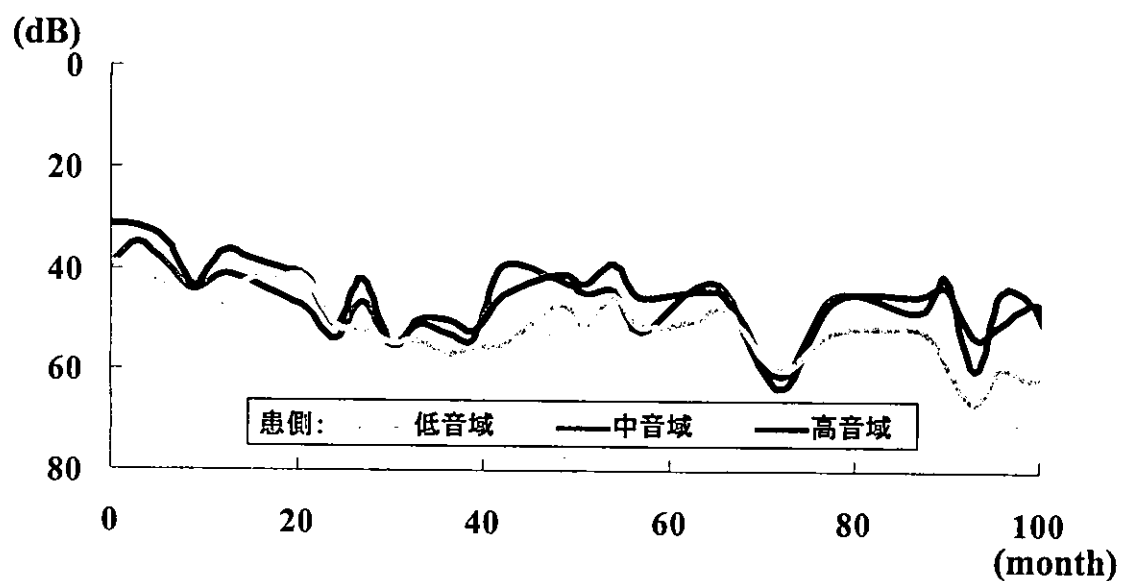
【参考文献】

- 1) Stahle J, Friberg U, Svedberg A: Long-term progression of Meniere's disease. *Am. J. Otol.* 1989; 10: 170-173.
- 2) 荻野 仁, 肥塚 泉, 武田憲昭, 他:メニエール病の長期の聴力変化について. *Equilibrium Res.* 1989; Suppl 5: 26-33.
- 3) 磯田佳寿子:メニエール病の臨床的研究:特に、一側、両側罹患について.*Equilibrium Res.*1990;49: 445-462.
- 4) Katsarkas A: Hearing loss and vestibular dysfunction in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 1996; 185-188.
- 5) 八木聰明, 伊藤壽一, 久保 武, 他:メニエール病の重症度分類について. *Equilibrium Res.* 1999; 58:

61-64.

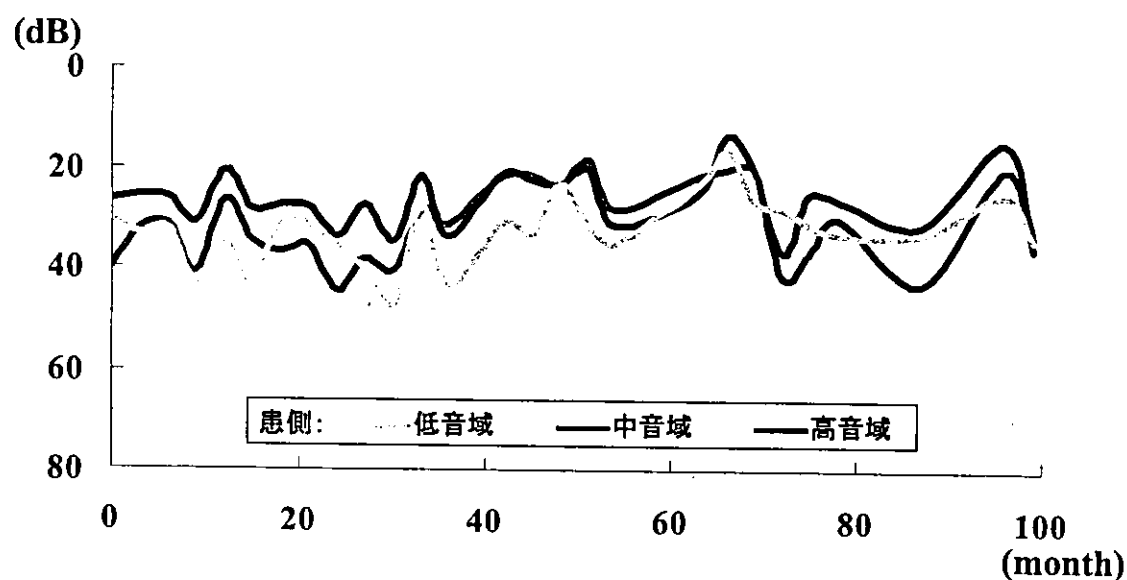
6) 高橋正紘:治療を見据えた診断基準と重症度分類. *Equilibrium Res.* 2003, 62: 125-131.

高度進行症例の発症からの聴力変化



・発症3年で約20dBの難聴をきたし、その後はほぼ同程度の聴力で推移している。

軽・中度進行症例の発症からの聴力変化



・発症早期より聴力は変動するが、その後も低下していない。

良性発作性頭位めまい症における眼振の性状と治癒期間

武田憲昭, 佐藤 豪, 関根和教
(徳島大学医学部耳鼻咽喉科)

【はじめに】

良性発作性頭位めまい症(BPPV)は典型例とされてきた後半規管が病巣と考えられる後半規管型 BPPV (P-BPPV)以外にも, 水平半規管型 BPPV(H-BPPV)や, 前半規管型 BPPV も報告されるようになってきた 1,2). また病態は半規管結石とクプラ結石の 2 つの仮説があり, 特に H-BPPV において半規管結石では方向交代性下向性眼振が生じ, クプラ結石では方向交代性上向性眼振が生じるとの考えが広く認められてきた 3). これら病態・病巣部位の違いにより, 誘発される眼振の性状に違いを生じる可能性がある. そこで方向交代性下向性眼振を認めた H-BPPV(下向性)症例及び P-BPPV において誘発された症例の眼振を比較し, さらに治癒期間との関係を検討した.

【対象と方法】

対象は, 年から年までに関西労災病院耳鼻咽喉科を受診し, 眼振を確認することによって BPPV と診断された 48 例(男性:22 例, 女性:26 例)について検討した. P-BPPV はめまい平衡医学会のめまい診断基準科のための資料に準じて診断した 4). H-BPPV(下向性)はめまい平衡医学会のめまい診断基準科のための資料を改変した基準に準じて診断した. P-BPPV は 30 例, H-BPPV(下向性)は 18 例であった. これらの症例に対し, 自然治癒する場合は多い旨を説明し, 無治療で経過を観察し, 眼振およびめまい発作が消失した時点で完全寛解とした. 解析方法は我々が開発した 3 次元主軸解析法を用い, 頭位性眼振の回転軸周りの角速度を求め, 最大緩徐相速度(MSPEV)を求めた 5). これにより回転軸の影響を受けず H-BPPV と P-BPPV の MSPEV を比較検討することができる.

【結果】

H-BPPV(下向性)症例は P-BPPV 症例に比べ有意に眼振持続時間が長かったが, 最大緩徐相速度は両者に左右差は認めなかった. H-BPPV(下向性)症例の眼振持続時間と最大緩徐相速度の間には相関関係はなく, 同様に P-BPPV 症例についても眼振持続時間と最大緩徐相速度の間には相関関係はなかった. H-BPPV(下向性)症例の眼振持続時間と治癒期間, および最大緩徐相速度と治癒期間について検討すると, 早期に治癒する症例と治癒の長い症例の 2 群あり, 自然治癒までに 40 日以上かかった症例は眼振持続時間が短い傾向が認められた.

【考察】

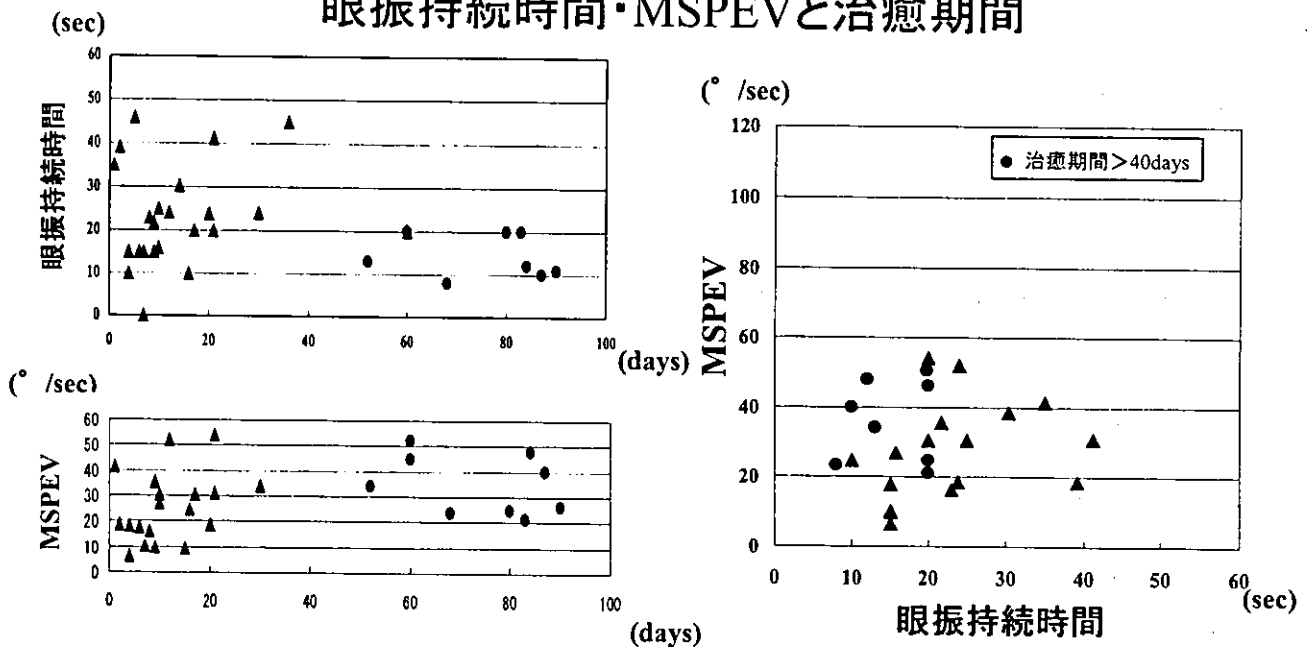
BPPV の半規管数学モデル 6)では, 眼振持続時間に関与する要素は耳石の移動距離であり最大緩徐相速度に関与する要素は耳石の移動距離に加え, 耳石の大きさ・質量が関与する. 自然治癒が遅延する BPPV 症例は頭位眼振の眼振持続時間が短いことから, 耳石の移動距離が短い, すなわち耳石が移動しにくいと考えられ, 自然治癒が遅れる原因である可能性が示唆された.

【参考文献】

- 1) McClure JA: Horizontal canal BPV. J Otolaryngol 1985; 14: 30-35.
- 2) Baloh RW, Jacobson K, Honrubia V: Horizontal semicircular canal variant of benign paroxysmal positional vertigo. Neurol. 1993; 43: 2542-2549.
- 3) Augusto PC, Giovanni V, Bruno F, Stefano B: The treatment of horizontal canal positional vertigo: our experience in 66 cases. Laryngoscope 2002; 112: 172-178.

- 4) 小松崎篤, 二木 隆, 原田康夫, 他: めまい診断基準化のための資料. *Equilibrium Res.* 1988; 47: 245-273.
- 5) Imai T, Takeda N, Morita M, Koizuka I, Kubo T, Miura K, Nakamae K, Fujioka H: Rotation vector analysis of eye movement in three dimensions with infrared CCD camera. *Acta Otolaryngol.* 1999; 119: 24-28.
- 6) Todd MS, Michel SW, Timothy CH, Howard AS: A mathematical model for top-shelf vertigo: the role of sedimenting otoconia in BPPV. *J. Biomech.* 2004; 1-15.

P-BPPV症例の 眼振持続時間・MSPEVと治癒期間



- ・P-BPPV症例でも早期に治癒する症例と治癒遷延例が認められる。
- ・自然治癒しにくい症例では眼振持続時間が短い傾向を認める。

薬物輸送システムを用いためまい治療に関する研究

分担研究者 山下 裕司 山口大学教授

研究要旨 グルタミン酸による前庭障害時のフリーラジカルの発生を検討した。障害後 24 時間にはヒドロキシラジカルの代謝産物が著明に同定され、抗酸化剤(エダラボン)の局所投与は、ヒドロキシラジカルの産生を抑えることで機能的、組織学的に前庭障害を抑制した。次に、TTX 局所投与を用いて一過性の両側前庭入力遮断モデルを作成し、末梢前庭での遠心性神経伝達物質である CGRP の分布の変化を検討した。前庭入力再開後に CGRP は感覚細胞周囲に強く染色され、前庭代償時に生じる中枢の可塑性変化の一つと考えられた。さらには、これら動物モデルの前庭頸反射を解析するために開発した独自のシステムの精度を複数の周波数で検証し、実際の障害モデルへの応用を試みたところ、本検査の有効性を認めた。

A. 研究目的

- 1) グルタミン酸の神経毒に対する抗酸化剤であるエダラボン局所投与の投与時期別有効性を、機能的、組織学的に検討する。
- 2) TX を用いて作成した一過性両側前庭入力遮断モデルの末梢前庭での遠心性神経伝達物質の分布変化を検討する。
- 3) モルモットの両側前庭頸反射解析システムの精度を評価して、実際に障害モデルへの応用を検討する。

B. 研究方法

- 1) 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、シリジポンプを用いて、10 mM AMPA を注入した。3 mg/ml に調整したエダラボンをゼルフォームに浸して正円窓膜上に留置したが、局所投与する時期別に AMPA 注入直後、注入後 12 時間、24 時間の 3 群を作成した。一部の動物は、AMPA 注入 24 時間後に組織を摘出して、ヒドロキシラジカルの代謝産物であるヒドロキシノネナルを染色した。残りの動物は、1週間後に温度眼振検査を行った後、組織学的に検討した。コントロールとして、人工外リンパを同様の条件で注入した群も作成し、同様に検討した。
- 2) モルモットの両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 TTX を 0.5 μ l/h で 7 日間注入した。注入中止後 7 日目に組織を摘出して、前庭系の遠心性神経伝達物質である CGRP を免疫染色してその分布の変化をコントロールと比較検討した。
- 3) 体幹を固定したモルモットの頭頂部、鼻尖部にマーカーを貼り、振子用回転刺激を加え、前庭頸反射

を観察した。頭部運動をビデオに撮影してマーカーの動きを NIH image で解析した。刺激条件は、周波数 0.1 Hz、最大角速度は 45, 60, 90° /sec の 3 種類とした。また、両側前庭入力遮断モデルに対して、経時的に前庭頸反射を観察した。

C. 研究結果

- 1) AMPA による末梢前庭機能障害は、障害後 1 週間でのカロリックテスト、組織学的検討により、エダラボン同時局所投与では機能的、組織学的にほぼ完全に抑制されることがわかった。障害後 24 時間でのヒドロキシノネナルの染色性は、エダラボン同時投与で著明に減少していた。以上の効果は障害後 12 時間までは明らかであった。
- 2) TTX 投与中止後 1 週間での末梢前庭器において、CGRP はコントロールでは認められない感覚細胞周囲に強く染色性を認めた。
- 3) 複数の条件下に前庭頸反射を解析したが、結果としてきれいな正弦波形を得ることができた。また急激な回転刺激の方がより強い反射を誘発した。両側前庭入力遮断モデルに対しては、入力遮断前の反射が消失して、入力再開後徐々に回復してくる過程がとらえられた。

D. 考察

- 1) 抗酸化剤であるエダラボンは、ヒドロキシラジカルの産生を抑制することで AMPA による末梢前庭障害を、機能的、組織学的に軽減した。その効果は、投与時期が早期であればあるほど(特に 12 時間以内)有効であった。臨床的にグルタミン酸神経毒、すなわち虚血性末梢前庭障害に対するエダラボンの早

期局所投与治療の有効性が示唆された。

2) TTX を用いて、組織変化をきたすことなく前庭入力を一過性に遮断することで、遠心性線維を介して中枢が末梢に何らかの可塑的变化をもたらしていることがわかった。本モデルは、中枢前庭代償を考える上で前庭系の変化の解明に有効であることが示唆された。

3) これまで、動物モデルの前庭脊髄反射の解析法で、確立されたものはなかった。本法は、今後前庭障害に対する薬物治療の効果を判定するために、動物モデルに応用可能な有効な検査法となる可能性が示唆された。

E. 結論

1) AMPA による末梢前庭障害に対して、エダラボン早期局所投与法が有効であることが示唆された。

2) TTX を用いた一過性前庭入力遮断モデルを用いて、末梢入力再開後の中枢の可塑的变化をとらえることができた。

3) モルモットのの前庭頸反射解析システムを確立し、実際の障害モデルへ応用してその有効性を検証した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 論文発表

- 1) 奥田 剛, 菅原一真, 竹本 剛, 田中邦剛, 下郡博明, 山下裕司. In vivo における caspase inhibitor の内耳保護効果. 頭頸部自律神経, 2004; 18: 63-65.
- 2) Sugahara K, Shimogori H, Okuda T, Takemoto T, Hashimoto M, Yamashita H. Cochlear Administration of adenosine triphosphate facilitates recovery from acoustic trauma (temporary threshold shift). ORL, 2004; 66: 80-84.
- 3) Sugahara K, Shimogori H, Okuda T, Takemoto T, Yamashita H. Novel method for homogeneous gene transfer to the inner ear. Acta Otolaryngol, 2004; 553:19-22.
- 4) Horiike O, Shimogori H, Yamashita H. Effect of edaravone on streptomycin-induced vestibulotoxicity in the guinea pig. The Laryngoscope, 2004; 114:1630-1632.

- 5) Shimogori H, Yamashita H. Peripheral vestibular disorder induced by (\pm)- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid (AMPA). Neuroscience Lett, 2004; 371: 69-72.

2 学会発表

- 1) 御厨剛史, 田中邦剛, 竹本 剛, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司. 内耳における熱ショック応答は抗酸化剤の modulator となりうるか? 第 105 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2004. 5.
- 2) 下郡博明, 竹本 剛, 田中邦剛, 御厨剛史, 竹野研二, 山下裕司. グルタミン酸神経毒による末梢前庭障害に対する抗酸化剤局所投与時期の検討. 第 105 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2004. 5.
- 3) 田中邦剛, 竹本 剛, 御厨剛史, 菅原一真, 奥田 剛, 下郡博明, 山下裕司. エダラボンの投与時期と音響障害に対する内耳保護効果についての検討. 第 105 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2004. 5.
- 4) 竹野研二, 下郡博明, 原 浩貴, 山下裕司. 両側前庭入力遮断モデルの生理学的検査所見. 第 22 回頭頸部自律神経研究会, 2004. 8.
- 5) 御厨剛史, 田中邦剛, 竹本 剛, 竹野研二, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司. テプレノン大量経口投与による内耳での熱ショック応答誘導と音響外傷に対する保護効果の検討. 第 22 回頭頸部自律神経研究会, 2004. 8.
- 6) 御厨剛史, 田中邦剛, 竹本 剛, 竹野研二, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司. 音響外傷に対するテプレノン経口投与の内耳保護効果の検討. 第 14 回日本耳科学会総会学術講演会, 2004. 10.
- 7) 田中邦剛, 竹本 剛, 御厨剛史, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司. 音響障害後のフリーラジカルの推移. 第 14 回日本耳科学会総会学術講演会, 2004. 10.
- 8) 下郡博明, 竹本 剛, 田中邦剛, 竹野研二, 御厨剛史, 山下裕司. AMPA 末梢前庭障害におけるヒドロキシラジカル産生. 第 14 回日本耳科学会総会学術講演会, 2004. 10.
- 9) 橋本 誠, 竹野研二, 綿貫浩一, 池田卓夫, 原浩貴, 下郡博明, 山下裕司. 実験動物における前庭頸反射の定量的解析の試み. 第 11 回山口

- 県めまい研究会, 2004. 11.
- 10) 竹野研二, 下郡博明, 原 浩貴, 菅原一真, 竹本 剛, 田中邦剛, 御厨剛史, 山下裕司. テトロドトキシン (TTX) を用いた両側一過性・可逆性前庭入力遮断 モデルの前庭機能評価. 第 11 回山口県めまい研究会, 2004. 11.
 - 11) 御厨剛史, 原 浩貴, 竹野研二, 下郡博明, 竹本 剛, 田中邦剛, 菅原一真, 山下裕司. テトロドトキシン(TTX)を用いた両側一過性・可逆性前庭入力遮断 モデル の行動動態の観察. 第 63 回日本めまい平衡医学会総会, 2004. 11.
 - 12) 竹野研二, 下郡博明, 原 浩貴, 菅原一真, 竹本 剛, 田中邦剛, 御厨剛史, 山下裕司. テトロドトキシン(TTX)を用いた両側性一過性・可逆性前庭入力モデルにおける前庭機能評価. 第 63 回日本めまい平衡医学会総会, 2004. 11.
 - 13) 折田浩志, 下郡博明, 田中邦剛, 竹本 剛, 山下裕司. エデラボン単独局所投与の内耳への影響. 第 63 回日本めまい平衡医学会総会, 2004. 11.
 - 14) 原 浩貴, 竹野研二, 下郡博明, 菅原一真, 竹本 剛, 田中邦剛, 御厨剛史, 山下裕司. TTX を用いた可逆性両側前庭入力遮断 モデルの形態学的変化—末梢前庭器・中枢に於ける免疫組織化学的検討—. 第 63 回日本めまい平衡医学会総会, 2004. 11.
 - 15) 橋本 誠, 竹野研二, 綿貫浩一, 池田卓生, 原浩貴, 下郡博明, 山下裕司. 実験動物における VCR 測定を試み. 第 63 回日本めまい平衡医学会総会, 2004. 11.
 - 16) Shimogori H, Sugahara K, Tanaka K, Takemoto T, Takeno K, Yamashita H. Rapid administration of edaravone protects vestibular periphery from AMPA-induced vestibulotoxicity in the guinea pig. ARO, 2005. 2.
 - 17) Mikuriya T, Takemoto T, Tanaka K, Sugahara K, Shimogori H, Yamashita H. Single dose of geranylgeranylacetone induces heat shock proteins in cochlea. ARO, 2005. 2.
 - 18) Takeno K, Shimogori H, Hara H, Sugahara K, Takemoto T, Tanaka K, Mikuriya T, Yamashita H. A guinea pig model for blockage of vestibular input with intact vestibular endorgans using TTX by osmotic pump. ARO, 2005. 2.
 - 19) Takemoto T, Sugahara K, Tanaka K, Nakai A, Yamasita H. Co-culture of mouse cochlea with cell derived from embryoid bodies. ARO, 2005. 2.
 - 20) Tanaka K, Takemoto T, Shimogori H, Mikuriya T, Takeno K, Yamashita H. Post-exposure administration of edaravone, a free radical scavenger, attenuates acoustic trauma. ARO, 2005. 2.
 - 21) Hashimoto M, Takeno K, Watanuki K, Hara H, Ikeda T, Shimogori H, Yamashita H. Development of image analysis technique of vestibulo-collic reflex in laboratory animal. ARO, 2005. 2.
 - 22) Hara H, Shimogori H, Takeno K, Mikuriya T, Yamashita H. Transient elimination of bilateral vestibular functions makes postural changes in guinea pig. ARO, 2005. 2.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
なし

AMPA 末梢前庭障害モデルとエダラボン内耳局所投与法

下郡博明, 竹本 剛, 折田浩志, 田中邦剛, 山下裕司

(山口大学医学部耳鼻咽喉科)

【はじめに】

近年, 種々の内耳障害の path way にフリーラジカルが共通して存在することが徐々に明らかにされてきた。1)このような内耳障害に対して病態に見合った治療法を行うのは言うまでもないが, 薬剤を効率よく, かつ全身に与える影響を最小限にして内耳に作用させるのが望ましい。そのためには内耳局所投与法の確立が不可欠である。これらを踏まえ, 適した動物モデルの開発と, そのモデルを用いた薬剤局所投与治療の効果判定に関する研究を行った。

動物モデルの作成には, 虚血時のグルタミン酸神経毒による変化をグルタミン酸レセプターのアゴニストである AMPA を局所投与することで作成した。このモデルの病態を検討すると共に, 本モデルに対する抗酸化剤であるエダラボンの局所投与を行い, 障害に対する抑制効果を検討した。

【対象・方法】

ブライエル反射正常, 両鼓膜正常なハートレイ系白色モルモットの雄を用いた。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, 0.6 ml/h の速度で緩徐に 10 mM AMPA を注入した。注入後 40 分に一部の動物は組織を摘出し, 組織学的に検討した。また注入後 24 時間に温度眼振検査を行った。同時に, AMPA レセプターのアнтаゴニストである CNQX を用いて, 10 mM AMPA + 10 mM あるいは 20 mM CNQX 注入群, コントロールとして人工外リンパ注入群を作成した。各群の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。

同様の手技で 10 mM AMPA を注入した動物に, エダラボン(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)の投与時期を変えて局所投与を行った。局所投与時期は, AMPA 注入直後, 注入後 12 時間, 24 時間の 3 種類とした。一部の動物は, AMPA 注入 24 時間後に組織を摘出して, ハイドロキシラジカルの代謝産物であるハイドロキシノネナルを染色した。残りの動物は, 1週間後に温度眼振検査を行った後, 組織学的に検討した。コントロールとして, 人工外リンパを同様の条件で注入した群も作成し, 同様に検討した。

【結果・考察】

AMPA 注入により, 18 時間以内に消失する健側向きの眼振を認め, その頻度は, 従来報告されている内耳破壊時に認めるものより少なかった 2)。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 2)。1週間後の温度眼振検査では, AMPA 注入 24 時間後に比べて回復する傾向が見られた。注入後 40 分の組織では, 外側半規管膨大部の有毛細胞の周囲が著名に膨化している像を認めた。AMPA による末梢前庭機能障害は, 障害後 1 週間でのカロリックテスト, 組織学的検討により, エダラボン同時局所投与によって機能的, 組織学的にはほぼ完全に抑制されることがわかった(図1, 2)。以上の効果は障害 12 時間後投与までは明らかであった。障害後 24 時間でのハイドロキシノネナルの染色性は, エダラボン同時投与, 12 時間後投与で著明に減少していた 3)。

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, 完全破壊ではなく, かつ徐々に軽減することが解った 2)。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 4), 障害後 40 分の組織像も虚血様変化を認めており, 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。抗酸化剤であるエダラボンは, ハイドロキシラジカルの産生を抑制することで AMPA による末梢前庭障害を, 機能的, 組織学的に軽減した。その効果は, 投与時期が早期であればあるほど(特に 12 時間以内)有効であった。

以上のことから結論として、臨床的にグルタミン酸神経毒、すなわち虚血性末梢前庭障害に対するエダラボンの早期局所投与治療の有効性が示唆された。

【参考文献】

- 1) Takumida M, Anniko M. Simultaneous detection of both nitric oxide and reactive oxygen species in guinea pig vestibular sensory cells. *ORL*, 2002; 64: 143-147.
- 2) Shimogori H, Yamashita H. Peripheral vestibular disorder induced by (±)-α-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid (AMPA). *Neurosci Lett*, 2004; 371: 69-72.
- 3) 下郡博明, 竹本 剛, 田中邦剛, 竹野研二, 御厨剛史, 山下裕司. AMPA 末梢前庭障害におけるハイドロキシラジカル産生. *Otology Jpn*, 2004; 14: 382.
- 4) Puel JL, D'aldin C, Ruel J, Ladrech S, Pujol R. Synaptic repair mechanisms responsible for functional recovery in various cochlear pathologies. *Acta Otolaryngol*, 1997; 117: 214-218.

図1

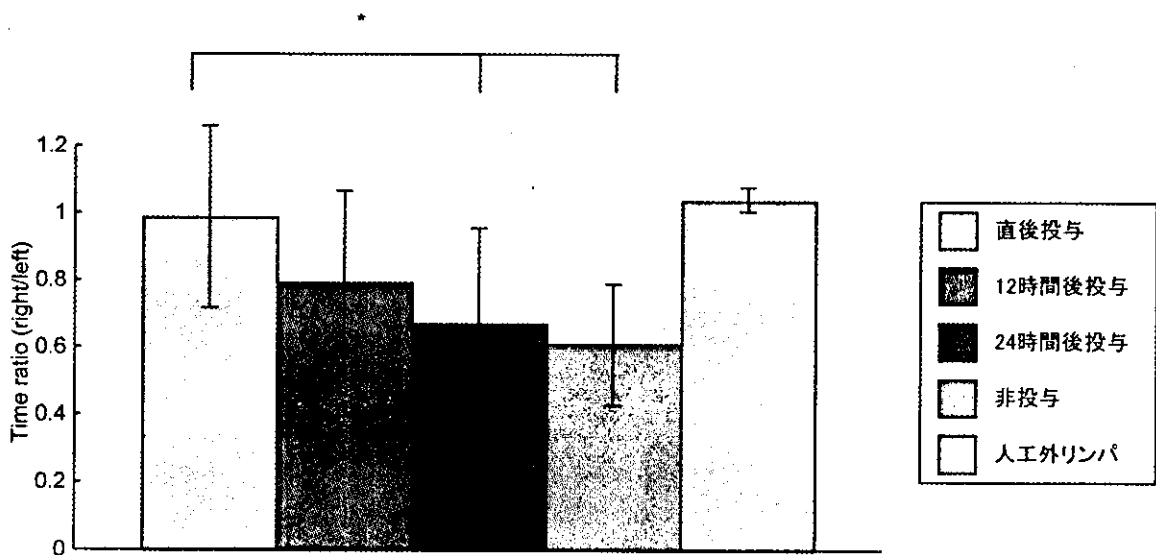


図1. 障害後1週間における温度眼振検査の眼振持続時間の左右比を示す。

*p < 0.05 Time ratio; 障害側の眼振持続時間 / 健側の眼振持続時間

図2

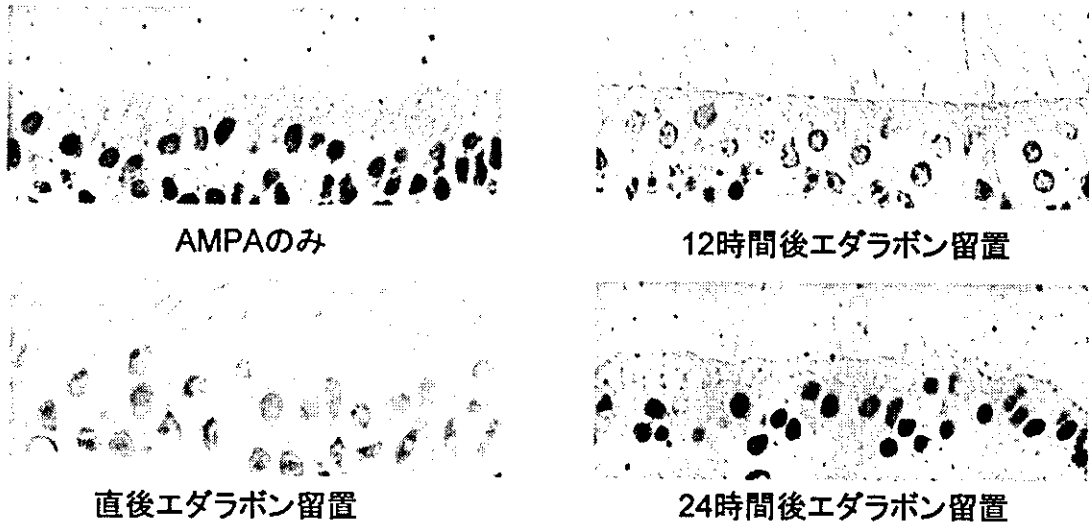


図2. 障害後1週間における外側半規管膨大部感觉上皮の組織学的所見を示す.

モルモット前庭頸反射解析システム作成の試み

橋本 誠¹, 竹野研二¹, 池田卓生², 原 浩貴¹, 綿貫浩一¹, 下郡博明¹, 山下裕司¹

(¹ 山口大学医学部耳鼻咽喉科, ² 鼓ヶ浦こども医療福祉センター耳鼻咽喉科)

【はじめに】

前庭眼反射の検査としては、ヒトでも実験動物のモルモットでも近年、非侵襲的で簡便な方法として、赤外線 CCD カメラを用いた眼球運動画像解析法で眼振を計測することで、定量的な評価が可能となってきた¹⁻⁴。しかし前庭脊髄反射については、ヒトではいくつかの方法が考案されているが^{5,6}、実験動物に関しては定量的解析を行う方法が未だ確立されていない。しかし、例えば臨床的には前庭神経炎の慢性期のふらつき等、体平衡失調に関しては、前庭眼反射のみでは評価することが困難である。我々は浸透圧ポンプを用いて内耳に薬物を直接投与するといった、動物モデルでの実験を行ってきており、内耳への薬物投与の効果の評価をする上で、前庭脊髄反射の解析も必要と考え、今回モルモットを用いて前庭脊髄反射の一つである前庭頸反射解析を試みた。

【対象と方法】

前庭頸反射解析法の開発

プライエル反射正常、鼓膜正常な体重 500g 前後のハートレイ系白色モルモットの雄を用いた。モルモットの胴部を固定し、頸部は自由に動かせるよう、固定装置を自作した(図1)。ライト付きのビデオカメラを頭部の直上に固定した。モルモットには鼻尖部と頭頂部の2点にマークをつけた。マーカをより認識しやすくするため、両耳を白色テープで覆い、頭部の下にはホワイトボードを設置した。山口大学式持続過重力負荷装置にモルモットを固定し、頸部を中心に振り様回転刺激を加えた。最大角速度を 90 度/秒、60 度/秒、45 度/秒の 3 種類とした。いずれも周波数は 0.1Hz とし、刺激時間は 10 秒間とした。ビデオカメラで直上から撮影・録画し、そのビデオ映像をパソコン(アップル社製 eMac)に取り込んだ。画像サイズは 320×240 ピクセル、取り込み速度は 1 秒間に 30 フレームとし、画像ファイルの保存形式は Quick Time 4.0 形式とした。フリーウェアの画像解析ソフトウェア NIH Image (U.S. National Institutes of Health が開発し、インターネットを介して <http://rsb.info.nih.gov/nih-image/> から入手可能)を用いて 2 点のマーカを自動解析するプログラムを作成した(図 2)。プログラムでは、まず画像処理を行って画像内の不要な領域を除去し、2 点のマーカを認識した。その後、2 点で作る直線と頭頂部のマーカから正面へ引いた直線のなす角度 θ を求めた。 θ を求めるには、2 点のマーカの座標から Arctan を求め、頭頂部のマーカから正面へ引いた直線を 0 度として、頭部偏倚角度 θ を求めた。頭部偏倚角度の方向としては、基準となる 0 度の直線から右向きに頭部を傾けたときを正とした。

実験モデルへの応用

プライエル反射正常、鼓膜正常な体重 500g 前後のハートレイ系白色モルモットの雄を用いて、両側一過性可逆性前庭入力遮断モデルを作成した。両側蝸牛基底回転鼓室階に小孔を作成し、同部よりカテーテルを挿入し、0.5 μ g の TTX を充填した浸透圧ポンプに接続した。術後 3 日後にカテーテルをクランプし、TTX 投与を中止した。TTX 投与前、TTX 投与 3 日目のカテーテルクランプ前、クランプ後 7 日の計 3 回、前庭頸反射解析を行った。振り様回転刺激の刺激条件は、最大角速度 60 度/秒、周期 0.1Hz とした。

【結果】

解析結果は縦軸が頭部偏倚角度、横軸が時間のグラフであらわした(図 3)。回転刺激に合わせてその回転とは反対方向に、ほぼサインカーブを描くように頭部は偏倚した。最大角速度 90 度/秒の回転刺激では頭部偏倚角度は -39.8 - 36.1 度の範囲で、平均値は -3.5 度であった。最大角速度 60 度の回転刺激では頭部偏倚角度

の範囲は-19.3-26.1度, 平均値 3.1 度であった。最大角速度 45 度の回転刺激では頭部偏倚角度の範囲は-13.5-14.6 度, 平均値 1.5 度であった。

両側一過性可逆性前庭入力遮断モデルにおいて, TTX 投与前は振子様回転刺激によって頭部の偏倚をおこしたが, TTX 投与中は頭部の偏倚をみとめなかった。TTX 投与中止後 7 日には, 振子様回転刺激による頭部偏倚をみとめるようになった(図 4)。

【考察】

回転装置の回転角度と頭部偏倚角度は, ほぼ逆相関し正弦波状となった。頸部を中心に回転刺激を加えることで, 回転刺激による頭部の偏倚を立ち直らせるように首を振ること, つまり, 前庭頸反射が引き起こされることが確認された。また前庭頸反射によって生じる頭部偏倚角度の振幅は, 最大角速度 90 度/秒のときが最大で, 最大角速度 45 度/秒のときが最小であり, これは急激な回転刺激を加えた方がその回転刺激に合わせて, より強い反射を起こし, 回転刺激による頭部の偏倚を補正しようとしていると考えられた。グラフ上の凹凸は, モルモットの体動や解析上の誤差を含んでいると考えられるが僅少であった。

両側一過性可逆性前庭入力遮断モデルでは, TTX 投与により前庭頸反射が一旦消失し, TTX 投与中止により前庭頸反射が回復する現象をとらえることができた。よって本法が実験モデルに应用できることが確認できた。また本法における頭部の動きが慣性によるものではなく, 前庭刺激によるもの, つまり前庭頸反射であるということが裏づけられた。

以上より本システムにより, これまで確立された方法がなかった実験動物の前庭頸反射を, 非侵襲的で簡便な装置での解析が可能となった。これにより, 前庭眼反射では評価が困難であった体平衡失調について, 効果のある薬剤の判定が可能になると考えられる。

これまでの平衡機能検査の中で頭部運動を詳細に解析するという方法はあまり行われてこなかった。今後動物での前庭頸反射研究と平行して, ヒトでの頭部運動の解析も行うことで, 臨床的にも従来とは異なる視点からのめまい疾患の解明が期待できる。

【結論】

1. モルモットで, 前庭頸反射の解析を試みた。
2. 回転装置の回転角度と頭部偏倚角度は, ほぼ逆相関し正弦波状となった。
3. 回転刺激の最大角速度が大きいときの方が, より大きな頭部偏倚角度を示した。
4. 両側一過性可逆性前庭入力遮断モデルの前庭頸反射の推移をとらえることができた。
5. NIH Image を用いた画像解析法で, 実験動物における前庭頸反射の定量的解析が可能であると考えられた。

【参考文献】

- 1) 池田卓生, 他: 赤外線 CCD カメラとパソコンを用いた簡易的眼球運動画像解析法. *Equilibrium Res* 2000; 59: 298-305.
- 2) 池田卓生, 他: 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* 2002; 61: 90-96.
- 3) 下郡博明, 他: 部分的末梢前庭障害モデルの前庭機能評価法. *Equilibrium Res* 2001; 60: 177-180.
- 4) 堀池 修, 他: モルモット眼球運動画像解析法の開発. *Equilibrium Res* 2002; 61: 28-33.
- 5) 綿貫浩一, 他: コリオリ刺激が起立に及ぼす影響. *Equilibrium Res* 1998; 57: 382-388.
- 6) Watanuki K, et al. Perception of surrounding space controls posture, gaze, and sensation during Coriolis Stimulation. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71: 381-387.

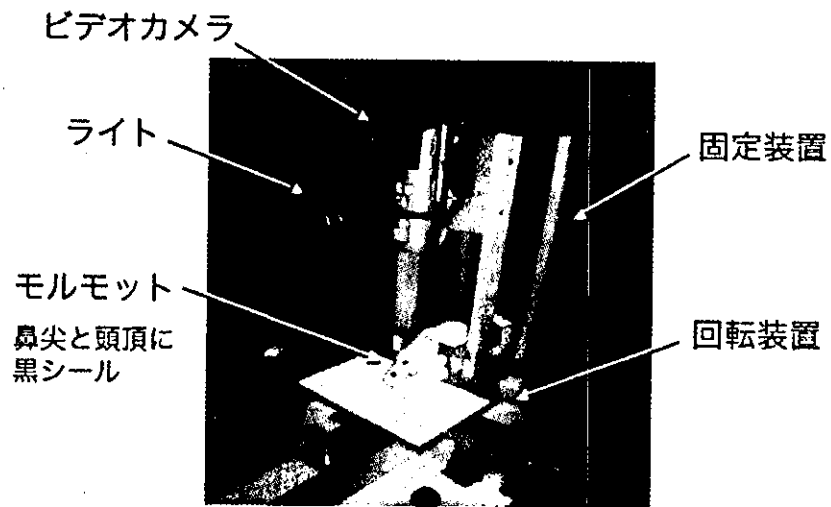


図1 実験装置

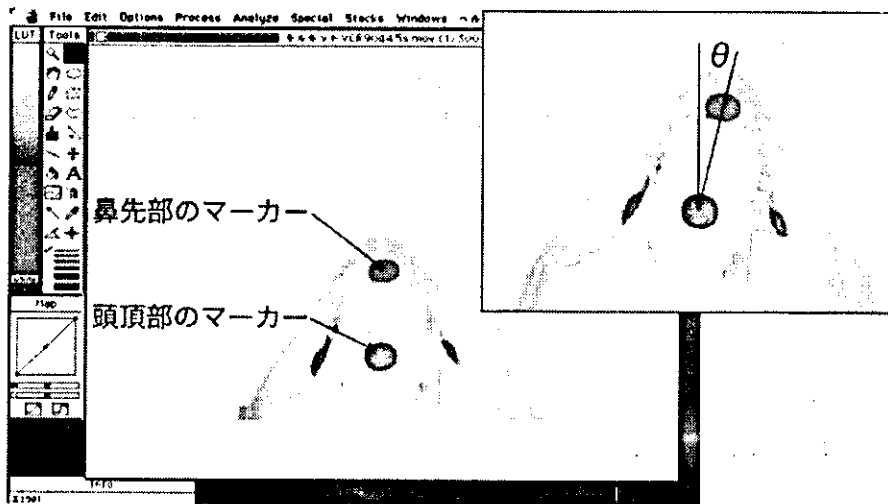


図2 解析方法

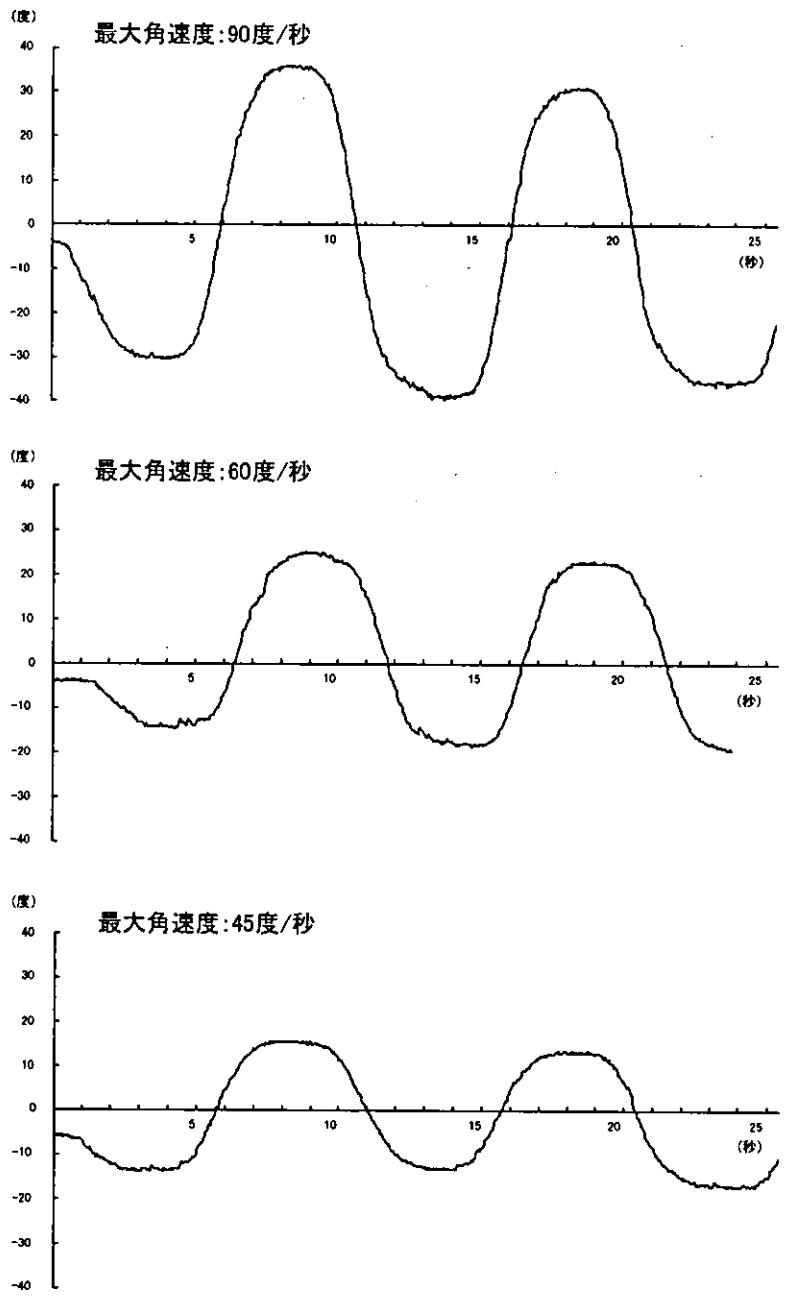


図3. 縦軸が頭部偏倚角度 θ , 横軸が時間のグラフ