

図4 両側一過性可逆性前庭入力遮断モデルの
頭部偏倚角度

可逆性前庭入力遮断モデルの開発に関する研究

原 浩貴, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司
(山口大学医学部耳鼻咽喉科)

【はじめに】

両側の末梢前庭機能低下に対する将来的な治療は末梢前庭器の再生医療である。長期間ゼロであった末梢前庭機能が回復した場合、それに対応する中枢前庭の可塑性のメカニズムを知る事は重要である。この点を明らかにする為には、可逆性の長期前庭入力遮断モデルの作成が必要であるが、これまで該当するモデル動物は開発されていなかった。我々は、Na⁺チャンネルブロッカーであり組織に永続的な形態変化を生ずることなく、一過性に神経伝達の遮断を起こす薬物であるテロドトキシン(TTX)に着目し、末梢受容器保存型の可逆性長期前庭入力遮断モデルを作成することを試みた。

【目的】

末梢からの入力が回復した時の中枢前庭の可塑性のメカニズムを解明するため、テロドトキシン(TTX)を用いて末梢受容器保存型の可逆性長期前庭入力遮断モデルを作成する。

【対象・方法】

プライエル反射正常、鼓膜正常な体重600g前後のハートレイ系モルモットの雄を用いた。両側蝸牛基底回転鼓室階に小孔を作成し、同部よりカニューレを挿入し、0.5 μgのTTXを充填した浸透圧ポンプに接続した。ポンプ留置前、および留置から12, 24, 48時間後、以後7日目まで24時間毎に、VOR, Vestibulocolic reflex (VCR)¹⁾の計測およびビデオ録画による姿勢行動の変化を観察した。VCRの計測は、当科で開発した回転刺激装置とCCDカメラを用いて行った。振り子様回転刺激中の頭部偏倚を記録し、経時的变化を検討した。7日目にTTX投与を中止し、12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120, 144, 168時間後にVOR, VCRの計測と姿勢行動の変化を観察した。TTX投与中止1週間後に環流固定し断頭、内耳を摘出し形態学的観察を行った。内耳はプラスチック(JB4)包埋し、semithin sectionを作成。トルイジンブルーとパラフェニレンジアミンで染色のち光学顕微鏡下に観察した。7日間の両側前庭入力遮断による末梢前庭器の遠心神経系の影響を明らかにするため、CGRPを指標とした免疫組織化学的検討を行った。

【結果・考察】

前庭眼反射(VOR)はTTX投与開始後から減少し24時間後には完全に無反応となった。TTX投与中は、無反応が持続した。TTX投与中止48時間頃から反応が再出現し、TTX投与中止後、120時間以内に、ほぼ術前の状態に回復した。

前庭頸反射(VCR)は投与開始24時間後には無反応となり、TTX投与中は無反応が持続した。TTX投与中止24-48時間後から反応が再出現し、96時間後以降には術前の状態に回復した。また行動の変化に関しては、TTX投与中は立ち直り反射が消失するが投与中止後、96時間頃より回復した。さらに光学顕微鏡下の内耳形態に関しては、卵形囊斑、水平半規管ともに、感覚上皮層に明らかな形態学的変化をみとめなかった。

これまでの前庭神経系に関する研究では、経正円窓的なTTXの両側内耳への注入により一過性かつ非侵襲的な末梢前庭器の入力遮断が可能であったと報告されている²⁾。過去の報告(Weisleder and Rubel, 1990)²⁾ではTTXの正円窓からの投与(2.5ug, 一回投与)により、VORは投与後30分で消失し、24時間後に投与前のレベルに回復すると報告されている。1週間にわたる末梢前庭入力遮断の結果、VORの回復には過去の短期遮断の場合よりも回復に時間を要する事が示唆され、この現象は中枢前庭の可塑性の差である可能性があると考えられる。このモデルでは求心性入力は遮断されているため、遠心性入力に変化を生じている可能性が考えられる。この点に注目し遠心性神経伝達物質の1つであるCGRPの分布の変化を検討した。前庭神経系では

従来の報告通り、感覚上皮下の神経線維にのみCGRP陽性反応が認められる(図1, 2)が、本モデルでは感覚上皮下の神経線維のみでなく、感覚上皮層の遠心性神経終末周囲と思われる部位にも明瞭なCGRP陽性反応が認められた(図3, 4)。このことから、1週間の末梢前庭入力遮断により、遠心性神経伝達物質であるCGRPの末梢前庭における分布に変化がみとめられ、中枢前庭の可塑性の影響が示唆された。

ドラッグデリバリーシステムを用いたTTXの両側内耳への持続投与により末梢前庭器官に永続的な形態学的変化を起こすことなく一過性の前庭入力遮断を行うことができる可能性が示唆され、本モデルは末梢からの入力回復した時の中枢前庭の可塑性のメカニズム解明のために有用なモデルであると考えられた。

【結語】

1. 末梢からの入力回復した時の、中枢前庭の可塑性のメカニズムを解明するために、可逆性の長期前庭入力遮断モデルを作成した。
2. VOR, VCR, 立ち直り反射ともに120時間以内に回復した。
3. 末梢前庭器の形態は保持されていた。
4. 1週間の末梢前庭入力遮断により、遠心性神経伝達物質であるCGRPの末梢前庭における分布に変化がみとめられ、中枢前庭の可塑性の影響が示唆された。
5. 以上より本モデルは末梢からの入力回復した時の中枢前庭の可塑性のメカニズム解明のために有用なモデルであると考えられた。

【参考文献】

- 1) Goode CT, Carey JP, Fuchs AF, Rubel EW.: Recovery of the vestibulocolic reflex after aminoglycoside ototoxicity in domestic chickens. *J Neurophysiol.* 1999;81:1025-35.
- 2) Weisleder P, Rubel EW.: Reversible blockade of vestibular evoked activity in the chick. *Hear Res.* 1990; 47:257-61.
- 3) Saxon DW, Anderson JH, Beitz AJ.: Transtympanic tetrodotoxin alters the VOR and Fos labeling in the vestibular complex. *Neuroreport.* 2001; 12:3051-5.
- 4) Tanaka M, Takeda N, Senba E, Tohyama M, Kubo T, Matsunaga T. Localization of calcitonin gene-related peptide in the vestibular end-organs in the rat: an immunohistochemical study. *Brain Res.* 1988;447:175-7.

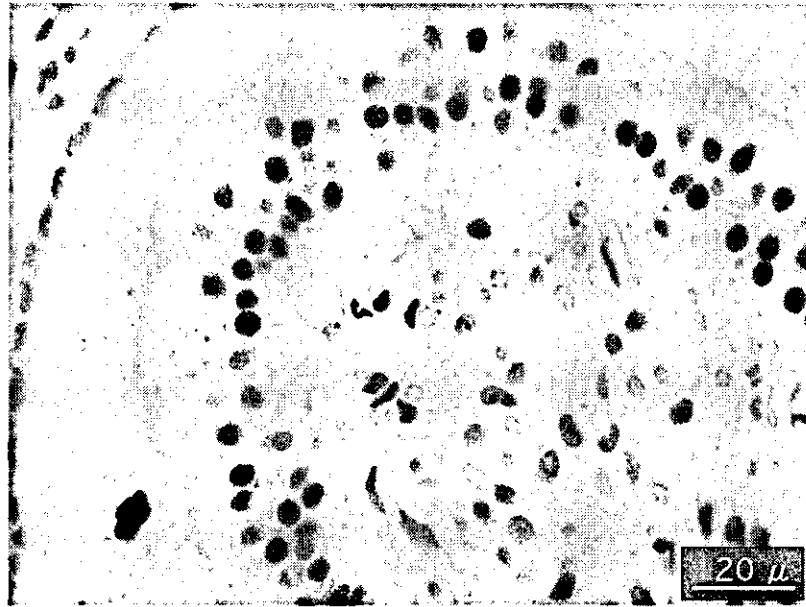


図1. コントロールモルモットの CGRP 染色
半規管膨大部では, 感覚上皮下の神経線維に CGRP 陽性反応が認められる

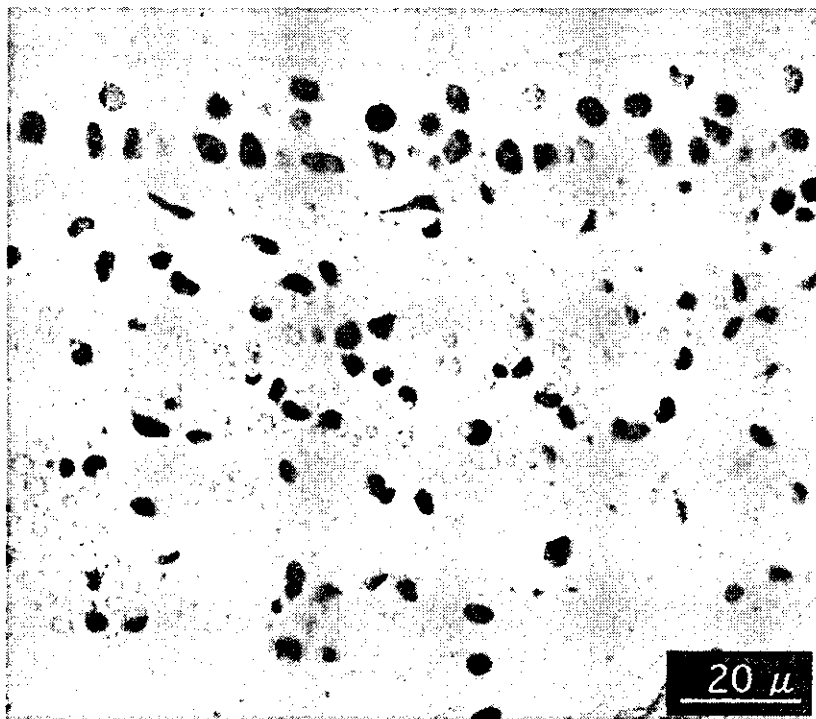


図2. コントロールモルモットの卵形嚢における CGRP 染色
感覚上皮下の神経線維に CGRP 陽性反応が認められる.

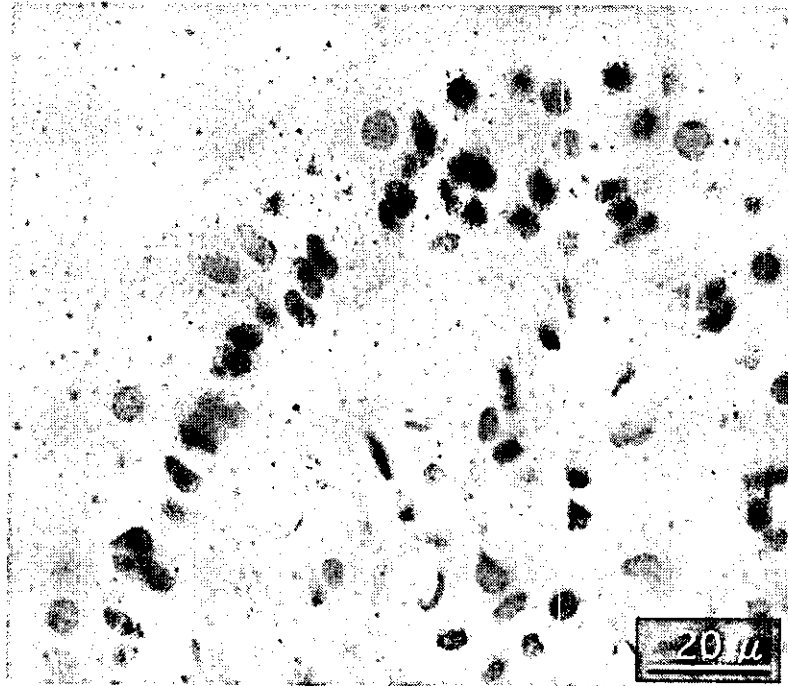


図3. 両側 TTX 投与中止7日後の半規管膨大部の CGRP 染色
 TTX 中止後7日目では, 感覚上皮下の神経線維のみでなく, 遠心性神経終末周囲
 と思われる部位に CGRP 陽性反応が認められている.

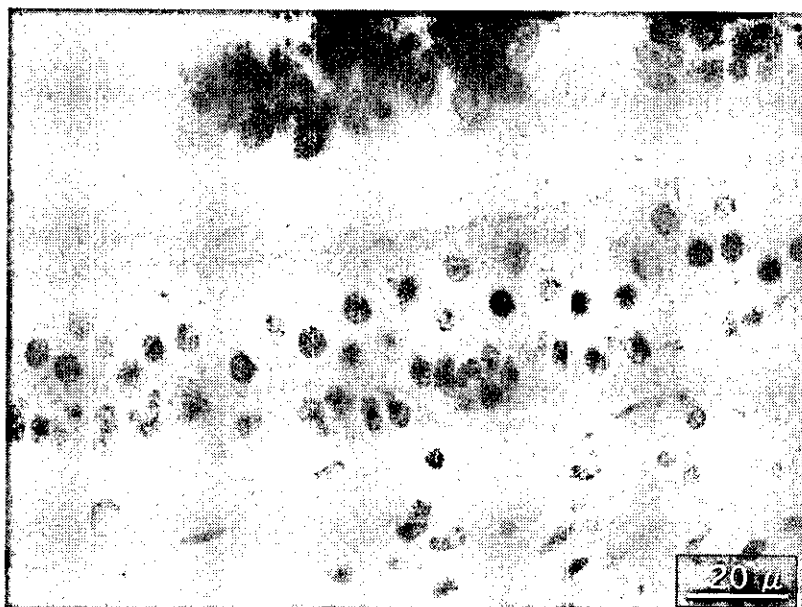


図4. TTX 投与中止後7日目の卵形嚢における CGRT 染色
 卵形嚢斑においても, TTX 中止後7日目では, 遠心性神経終末周囲と
 思われる部位の CGRP 陽性反応が強く認められる.

厚生科学研究費補助金(前庭機能異常研究事業)
分担研究報告書

前庭機能異常症例の疫学, 病態評価, 内リンパ水腫疾患治療に関する研究

分担研究者 渡辺 行雄 富山医科薬科大学教授

研究要旨

1. 新潟県西頸城地区, 富山医薬大, 研究班所属の施設を対象に, メニエール病確実例の年次推移を検討した. 有病率の増加傾向, 最近のメニエール病発症年齢の高齢化, 女性の職業分布の変化(主婦割合の減少)などの知見が得られた.
2. 三次元画像解析による体平衡の定量的評価法により, 一側前庭機能症例の体平衡を経時的に評価した. 前庭代償の経過を数量的に評価し得る方法と考えられた.
3. 薬物治療などの保存的治療では, めまい発作の制御不能なメ病, 遅発性内リンパ水腫症例に対する中耳加圧治療の有効性を検討した. 難治性症例に対し高い有効率を示し, 今後, 積極的に治療に導入すべき方法と考えられた.

1. メ病確実例の疫学的特徴の年次推移

A. 研究目的

厚生省メ病調査研究班で行われた全国調査以来, メ病の疫学調査はこれまで数回行われてきた. その結果, メ病の様々な疫学的特徴が明らかとなってきた. 今回は, 2001-2004年を対象として再調査を行い, メ病の有病率, 罹患率, 発症年齢など基礎的な疫学事項について, これまでの調査結果の信頼性と年次推移を検討した.

B. 対象と研究方法

メ病の有病率, 罹患率, 発症年齢, 性差, 両側化比率, 職業分布の6項目を検討した. 調査対象は富山医科薬科大学耳鼻咽喉科(1980-2004:320例), 研究班所属施設(2003-2004:65例), 新潟県西頸城地区(2003:21例)とした. 西頸城地区は新潟県西部に位置しており, 患者受診圏が限定されている. 班員施設は, 前回調査(2000), 西頸城地区調査は, 過去(1994年, 1997年, 1999年)の調査結果とそれぞれ比較した. なお, 調査毎の人口比率を補正するため, 医薬大調査では1980年の富山県の国勢調査, 西頸城地区調査では, 1990年の西頸城地区の国勢調査により各調査結果を補正した.

C. 研究結果

メ病確実例の60歳以上発症患者の割合は, 医薬大調査(男女別), 西頸城地区調査(男女一括), 班員施設調査(男女別)のいずれも増加傾向を示

していた. なお, 医薬大調査, 西頸城地区調査では, 調査毎の年齢別人口にて人口の高齢化現象を補正したが, 発症年齢の高齢化傾向に変化はみられなかった. 職業分布(医薬大調査)は, 男性では専門技術職が増加傾向にあり, 女性では主婦が減少傾向にあることが分かった.

西頸城地区調査により得られた有病率は, 人口10万人対21人(1994年)から40人(2003年)と倍増しており, 日本国全体では, メ病患者数が44000人と推定された. 一方, 罹患率は人口10万人対3人と変化がなく, 1年間に新規発生する患者数は3000人と推定された.

D. E. 考察と結論

本研究では, 医薬大調査, 西頸城地区調査, 班員施設調査をもとに, メ病の有病率, 罹患率, 発症年齢, 性差, 両側化頻度, 職業分布の年次推移について検討を行った. メ病の新規発生患者数に変化はみられなかったが, 患者数が増加傾向にあることが明らかとなった. 人口の高齢化とともに高齢のメ病患者が増えていること, 長引く不況によるリストラ, 介護保険の導入による介護疲れなどで発症の誘因となるストレスが増えていることなどが原因になっていると推定された. メ病患者の高齢化とともに, 高齢発症患者が増加していることは, 高齢メ病患者が今後さらに増える可能性がある.

2. 一側前庭障害症例の三次元動作解析による経過観察

A. 研究目的

一側前庭機能障害症例の体平衡を経時的に観察し、代償過程の評価を行った。

B. 対象と方法

温度刺激検査で一側半規管麻痺を認めた一側前庭障害患者6名を対象とした。

各被験者は、発症後の初回検査と、初回検査から60日以上経過後に2回目検査を行い、双方の結果を比較した。

被験者は、両側頭部および両肩に、直径約2cmの光学反射マーカーを貼付し、閉眼下で30秒間のマン姿勢における体平衡を記録した。2台のビデオカメラで被験者の身体動揺を撮影し、光学マーカー画像をコンピュータメモリに取り込み動揺を計測した。本研究では、頭部と肩の偏倚角度を計測し、頭と肩における偏倚角度の相関係数と頭と肩の偏倚角度の積分値(総動揺量)を評価指数とした。

C. 結果

分析結果は、下記のように要約される。

- 1) 一側前庭障害の身体動揺量(頭部, 肩)は、健常被験者より大動揺を示す例が多数であるが(4例)、動揺が正常範囲にある症例もみられた(2例)。
- 2) 大動揺を示した症例では、全例頭部動揺と比較して肩動揺が高度であった。
- 3) 大動揺を示した症例では全例が頭部動揺と肩動揺の高い相関関係を示した。
- 4) 大動揺症例における動揺量の経時的变化をみると、発症-初回検査までの期間が215日と長期の例では経時的变化がなかった。初回検査まで15日以内の症例では、2回目検査の動揺量が低値を示した。
- 5) 初回検査までが4日と短期間の症例では、2回目検査において頭部動揺が低値化し肩動揺が増大する、一側前庭障害に特徴的な所見がより明確化する結果が得られた。
- 6) 大動揺症例の頭部-肩動揺の高相関は経時的变化がみられなかった。
- 7) 動揺が正常範囲にあった症例ではこのような前庭障害の特徴がみられなかった。

D. E. 考察と結論

一側前庭障害症例の体平衡を三次元解析したこれまでの結果では、一側前庭障害の特徴として頭部-肩動揺の高相関と肩動揺が頭部動揺よりも高度となる2点が挙げられる。今回の結果でもこの特徴が確認され、さらに発症-初回検査までの期間により経時的に特徴的な所見が得られた。今回の

分析は少数ではあるが、本分析が一側前庭障害の代償過程を観察するのに有用な方法であることを示した結果であった。

3. 難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧治療の有効性の検討

A. 研究目的

薬物治療などの保存的治療では、めまい発作の制御不能なメ病、遅発性内リンパ水腫症例に対する中耳加圧治療の有効性を検討した。

B. 対象と方法

保存治療が無効でめまい発作を反復した難治性内リンパ水腫疾患10例(メ病8, 遅発性内リンパ水腫2例)を対象とした。

患側耳に鼓膜換気チューブを留置し、1回5分、1日3回の加圧療法を行った。治療効果の判定には「めまいに対する治療効果判定の基準案」(日本めまい平衡医学会1993)を用いた。

C. 結果

10例中、頭痛により治療を中止した2例を除く8例が臨床評価の対象となった。8例中著明改善2例、改善5例、不変1例で、改善以上の有効率は88%であった。

D. E. 考察と結論

メ病の治療には、保存的治療から内リンパ嚢解放手術、ゲンタマイシン鼓室内注入、前庭神経切断など種々の段階のものがある。中耳加圧治療は保存的治療と手術治療の中間的位置にあり、侵襲性の低い治療法である。現時点で使用機材が本邦の医療機器として未承認であり、入手の制限があるため多数例に試みることができなかったが、上記のように難治症例に対して高い有効性が確認され、今後、初期例も含めて積極的に内リンパ水腫疾患に導入する意義があるものと考えられた。この点から、本邦における早期の医療機器承認が望まれる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fushiki H., Yasuda K., Maruyama M.,

Watanabe Y.:Effects of head tilt on the direction of vertical postrotatory nystagmus in cats. Brain Res2004;1015, 202-206.

- 2) Maruyama M, Fushiki H, Yasuda K, Watanabe Y: Asymmetric adaptive gain changes of the vertical vestibulo-ocular reflex in cats. Brain Res 2004;1023,302-8.
- 3) 石田正幸, 川崎匡, 渡辺行雄:ネコの水平・垂直性視運動性眼振と視運動性後眼振の解析. 日本耳鼻咽喉科学会会報2004;107:179-187.
- 4) 將積日出夫, 本島ひとみ, 丸山元祥, 十二町真樹子, 安村佐都紀他:中耳加圧療法の問題点. Otology Jpn 2004;14:240-243.
- 5) 浅井正嗣, 小林健二, 渡辺行雄:3次元動作解析の体平衡評価への利用. 第25回バイオメカニズム学術講演会予稿集, 2004;187-190.
- 6) 渡辺行雄, 十二町真樹子:低音障害型感音難聴と耳閉塞感. Monthly Book ENTONI 35 別冊:23-26, 全日本病院出版会, 2004;東京.

2. 学会報告

- 1) 小林健二, 浅井正嗣, 伏木宏彰, 渡辺行雄:ピ

デオ動作解析法による体平衡評価. 第3回「姿勢と歩行」研究会, 2004, 3, 東京.

- 2) Fushiki H, Kobayashi K, Asai M and Watanabe Y. The influence of visually induced self-motion on postural stability. The 10th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology- Head and Neck Surgery.2004,4,Tokyo.
- 3) Maruyama M, Fushiki H, Yasuda K and Watanabe Y. Asymmetrical adaptation of vertical vestibulo-ocular reflex in cats. The 10th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology- Head and Neck Surgery. 2004, 4,Tokyo.
- 4) 渡辺行雄, 浅井正嗣, 小林健二:体平衡画像解析の定量的評価法の検討. 第105回日本耳鼻咽喉科学会, 2004, 5, 広島.
- 5) 安村佐都紀, 將積日出夫, 渡辺行雄:温度眼振検査中の自律神経機能. 第66回耳鼻咽喉科臨床学会, 2004, 6, 青森.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
なし

メニエール病確実例の疫学的特徴の年次推移 (2004年メニエール病疫学調査報告)

渡辺 行雄(1), 將積 日出夫(1), 坪田雅仁(1), 藤坂実千郎(1), 池園哲郎(2), 伊藤壽一(3),
久保武(4), 高橋正紘(5), 工田昌也(6), 竹田泰三(7), 山下裕司(8), 鈴木衛(9)
(1)富山医科薬科大学耳鼻咽喉科, (2)日本医大, (3)京大, (4)大阪大, (5)東海大,
(6)広島大, (7)高知大, (8)山口大, (9)東京医大

【はじめに】

厚生省メニエール病調査研究班で行われた全国調査以来, メニエール病の疫学調査はこれまで数回行われてきた(1)~(8)。その結果, メニエール病の様々な疫学的特徴が明らかとなってきた。今回は, 2001-2004年を対象として再調査を行い, メニエール病患者数の推計と疫学的指標の年次推移の検討を行ったので報告する。

【対象と方法】

メニエール病の有病率, 罹患率, 発症年齢, 性差, 両側化比率, 職業分布の6項目を検討した1980年から2004年までの間に富山医科薬科大学耳鼻咽喉科を受診したメニエール病(メ病)確実例中調査可能であった320例(以下医薬大調査), 2003年1月1日から2004年12月31日までに新規発症して研究班所属施設(表1)を受診したメ病確実例65例(以下班員施設調査), 2003年1月1日から2003年12月31日までに新潟県西頸城地区耳鼻咽喉科を開設する医療機関を受診したメ病確実例を21例(以下西頸城地区調査)を対象とした。西頸城地区は新潟県西部に位置しており, 能生町, 糸魚川市, 青海町の1市2町で総人口は5万2千人より成り立っている。同地区には耳鼻咽喉科の開業医がないため調査医療機関は耳鼻咽喉科を開設する2つの総合病院とした。班員施設調査は, 前回調査(2000年調査), 西頸城地区調査は過去(1994年, 1997年, 1999年)の調査結果とそれぞれ比較した。なお, 調査毎の人口比率を補正するため, 医薬大調査では1980年の富山県の国勢調査, 西頸城地区調査では, 1990年の西頸城地区の国勢調査により各調査結果を補正した。

【結果】

発症時の平均年齢(医薬大調査)は, 男女とも40歳で最近の25年間で明らかな変化はみられなかった。60歳以上発症患者の割合は, 医薬大調査(男女別), 西頸城地区調査(男女一括), 班員施設調査(男女別)のいずれも増加傾向を示していた。近時, 人口の高齢化が進み, その影響が表れている可能性があるため, 医薬大調査, 西頸城地区調査では, 調査毎の年齢別人口にて人口の高齢化現象を補正したが, 発症年齢の高齢化傾向に変化はみられなかった。両側化の比率は8~15%(医薬大調査)で著しい変化はみられなかった。職業分布(医薬大調査)は, 男性では専門技術職が増加傾向にあり, 女性では主婦が減少傾向にあることが分かった。

西頸城地区調査により得られた有病率は, 人口10万人対21人(1994年)から40人(2003年)と倍増しており, 日本国全体では, メニエール病患者数が44000人と推定された。一方, 罹患率は人口10万人対3人と変化がなく, 年間に新規発生する患者数は3000人と推定された。

【考察・結論】

本研究では、医薬大調査、西頸城地区調査、班員施設調査をもとに、メニエール病の有病率、罹患率、発症年齢、性差、両側化頻度、職業分布の年次推移について検討を行った。メニエール病の新規発生患者数に変化はみられなかったが、患者数が増加傾向にあることが明らかとなった。人口の高齢化とともに高齢のメニエール病患者が増えていること、長引く不況によるリストラ、介護保険の導入による介護疲れなどで発症の誘因となるストレスが増えていることなどが原因になっていると推定された。メニエール病患者の高齢化とともに、高齢発症患者が増加していることは、高齢メニエール病患者が今後さらに増える可能性がある。

【結語】

近時、メ病確実例患者数、特に、高齢メニエール病の増加傾向がみられ、今後の推移をさらに注意する必要がある。

【参考文献】

- 1) 猪初男, 水越鉄理, 石川和光 他:疫学分科会報告, 個人調査票・症状調査票による集計 厚生省特定疾患メニエール病昭和 51 年度研究報告書 1977;12-31.
- 2) 水越鉄理, 猪初男, 石川和光 他:厚生省特定疾患メニエール病調査研究班によるメニエール病の疫学調査と症状調査 耳鼻臨床 1977;70:1669-1686.
- 3) 水越鉄理, 石川和光, 渡辺行雄 他:両側メニエール病の疫学・臨床像 耳鼻臨床 1980;73:1010-1022.
- 4) 渡辺行雄, 水越鉄理, 大久保 仁 他:前庭機能異常に関する疫学調査報告—個人調査票を中心に— 耳鼻臨床 1983;76:2420-2457.
- 5) 渡辺行雄, 水越鉄理, 中川 肇 他:メニエール病の症例 対照症例調査結果 Equilibrium Res Suppl 1991;7:1-10.
- 6) Watanabe Y, Mizukoshi K, Shojaku H et al: Epidemiological and clinical characteristics of Meniere's disease in Japan. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 1995;519:206-210.
- 7) 將積日出夫, 渡辺行雄, 伊東宗治 他:メニエール病確実例の有病率調査に関する研究 Equilibrium Res 1996;55:314-320.
- 8) Shojaku H, Watanabe Y: The prevalence of definite cases of Meniere's disease in the Hida and Nishikubiki districts of central Japan. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 1997;528:94-96.

内リンパ水腫推定検査からみたメニエール病周辺疾患の病態

渡辺行雄, 麻生 伸, 十二町真樹子, 木村 寛
(富山医科薬科大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

急性感音難聴で受診する患者の多くは一側性であり, その程度は様々で, 重度のめまいを随伴して救急外来を受診する場合もあれば, ごく軽度の耳閉感のみで受診する場合もある. メニエール病は国内においては74年研究班の診断基準をもとに症候学的に診断されるが, 初回発作の場合には突発性難聴などの急性感音難聴疾患と鑑別することが困難である. すなわち, メニエール病の初診時診断は最終病名ではなく, 治療しながら必要な検査を進めていき, 原因が明らかな症候性の疾患を除外していく過程を辿る. 当科では, めまいを伴う一側の急性感音難聴にはルーチンに平衡機能検査, 内耳機能検査, 語音聴力検査, ABR, 蝸電図などを初診の段階で予約し, ほぼ1週間以内のうちに実施している. さらに必要に応じて, グリセロール試験, フロセミド試験などの内リンパ水腫推定検査, あるいはCTやMRIなどの画像検査を追加していく. 今回は, 初診時にメニエール病以外の病名をつけられた疾患について, カルテから後ろ向き調査して, 最終診断としてメニエール病確実例に移行した症例と移行しなかった症例を比較検討した.

【対象と方法】

対象は表1に示した. 初診時に内リンパ水腫推定検査であるグリセロール試験, フロセミド試験, 蝸電図検査を実施した例についてその結果を比較し, メニエール病確実例へ移行した例としなかった例を比較した. グリセロール試験はグリセオールR点滴静注法, フロセミド試験は前庭動眼反射(VOR)を用いた方法, 蝸電図は針電極を用いた鼓室内誘導で実施している.

表1. 対象 (1344例: 1979~2000)

74年研究班診断基準のメニエール病疑い例 (うち 前庭型205例, 蝸牛型179例)	384例	
急性低音障害型感音難聴	127例	
突発性難聴	344例	
内耳性めまい	159例	
感音難聴	330例	
メニエール病周辺疾患	合計	1344例

【結果】

1) メニエール病周辺疾患からメニエール病確実例への移行について(表2). メニエール病への移行は108例(8%)であった.

表2. メニエール病確実例への移行率

周辺疾患からメニエール病確実例へ移行した症例	108/1344 (8%)
移行しなかった症例	1236/1344 (92%)

2) 各疾患別のメニエール病確実例への移行率(表3)

疾患別にみたとところ、初診時にメニエール病疑い例と診断された前庭型、蝸牛型の2群では他の疾患群に比較して移行率が有意に高かった。

表3. 疾患別のメニエール病確実例への移行率(n = 1344)

前庭型メニエール病	40/205 (20%)
蝸牛型メニエール病	25/179 (14%)
急性低音障害型感音難聴	9/127 (7%)
突発性難聴	22/344 (6%)
内耳性めまい	9/159 (6%)
感音難聴	3/330(0.9%)

3) 初診時に実施した内リンパ水腫推定検査からみた比較(表4)

表4から、初診時に内リンパ水腫推定検査のどれかひとつにでも陽性を示す陽性反応適中度は19%で、陰性反応適中度は99%であった。

表4. 内リンパ水腫推定検査からみた比較(n = 1317)

	陽性	陰性	合計
メニエール病へ移行した例	96	10	106
メニエール病へ移行しなかった例	401	810	1211
合計	497	820	1317

4) 急性低音障害型感音難聴(ALHL)の予後(表5, 6, 7)

低音3周波数の合計が70dB以上で、かつ高音3周波数の合計が60dB以下であり、かつ初発時にめまいのない例を急性低音障害型感音難聴(ALHL)と定義したときに、この基準を僅かでも外れる症例と比較して、予後やメニエール病への移行に違いがあるのかを調べた。今回は高音3周波数が60dBを越えて、かつ低音障害型のオーディオグラムを示す群と比較した。治癒にまで至る割合は高音域の難聴がより高度の低音障害型では少ないが、基準に合致する群でも60%前後と決して全ての症例が予後良好とは言えないことがわかった(表5)。再悪化する例については、高音障害の程度にかかわらず40%前後で認められて両群に差はない(表6)。メニエール病への移行についても両群に差はなかった(表7)。

表5. 初回治療で治癒に至った割合(%)

	低音3周波数 平均≤60dB	高音3周波数 平均>60dB	合計
Grade 1	61%(25/41)	·	61%(25/41)
Grade 2	67%(31/46)	23%(3/13)	58%(34/59)
Grade 3	55%(22/40)	30%(20/67)	39%(42/107)
合計	61%(78/127)	29%(23/80)	49%(101/207)

表6. 再悪化(反復)がみられた割合

	低音3周波数 平均 \leq 60dB	高音3周波数 平均 $>$ 60dB	合計
Grade 1	34%(14/41)		34%(14/ 41)
Grade 2	39%(18/46)	62%(8/13)	44%(26/ 59)
Grade 3	55%(22/40)	33%(22/67)	41%(44/107)
合計	43%(54/127)	38%(30/80)	41%(84/207)

表7. メニエール病への移行の割合

	低音3周波数 平均 \leq 60dB	高音3周波数 平均 $>$ 60dB	合計
Grade 1	10%(4/41)		10%(4/ 41)
Grade 2	7%(3/46)	31%(4/13)	12%(7/ 59)
Grade 3	5%(2/40)	4%(3/67)	5%(5/107)
合計	7%(9/127)	9%(7/80)	8%(16/207)

【考察】

1) 診断基準について

74年班研究診断基準に基づいた初診時診断では、メニエール病疑い例から確実例への移行が他の疾患群に比較して有意に多かったことを考慮すれば、診断基準として妥当であると考えられた。

2) 内リンパ水腫推定検査について

3つの検査を利用することで、メニエール病に移行する可能性については患者情報として与えることは困難であるが、陰性反応適中度が高いことから、メニエール病へ移行しにくいことを伝えることは可能であった1)。患者指導の意味からもその意義は大きいと考えている。各々の検査成績については、初診時にメニエール病の初回発作と突発性難聴との鑑別が可能になれば臨床上有用である。有毛細胞障害が病態とされる突発性難聴は、蝸電図検査において受容器電位であるSPやCMの振幅が低いことが多いが、これらが高値を示す場合には予後がよいという報告2)がある。大橋ら3)は突発性難聴などの内耳性難聴はSP絶対値が正常よりも有意に低いことを示し診断上有用であると報告したが、Asoら報告4)では有意差がなかった。Filipo5)は突発性難聴と診断された例で-SP/APが高い場合はその病態として内リンパ水腫を考慮すべきと述べている。十二町ら6)の報告でも、メニエール病へ移行する症例は有意に-SP/APが高いと述べている。CMに関しては、OAEと同様に遅延成分が純音聴力検査の閾値を越えて低い音圧レベルでも観察できる場合に、その周波数の予後は良いという報告7)がある。これはOAEの遅延成分でも同様であり、外有毛細胞機能が残存していることの証拠である。しかし、突発性難聴の中にこのような例がそれほど多いとは言えないことが予後判定上の問題点として残る。

3) 急性低音障害型感音難聴について

急性低音障害型感音難聴は、完全治癒に至る例が約60%と期待したほど良好ではなく、反復再発する例も約40%で認める。これらの予後不良例についてはステロイドを中心とした治療を行い、再発、反復例に対しては内リンパ水腫推定検査を実施した上で、利尿剤の適応を考慮するというステップが必要と考えている。WrightやWilliamsらの示した“Cochlear hydrops”の概念は、反復型に該当するものであり、これはすなわち74年研

究班基準の2と3を満たすメニエール病疑い例(蝸牛型メニエール病)である。これと、反復しない単発型の急性感音難聴とは現時点では同じ病態と証明されておらず、臨床上も慎重に対応すべきであろう。イソソルビドには循環改善効果や局所の浮腫除去作用もあり、二重盲検も実施されていない現状では、イソソルビドの効果があったことのみで全てのALHLの病態が内リンパ水腫とするのは早計であろう。

【参考文献】

- 1) Kimura H, Aso S, Watanabe Y. Prediction of progression from atypical to definite Meniere's disease using electrocochleography and glycerol tests. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2003;122: 388-9.
- 2) 西田裕明, 土肥勝徳, 隈上秀伯: 蝸電図より見た突発性難聴の病態. *耳喉*49: 93-104, 1977.
- 3) 大橋 徹, 森口真理: 内耳疾患におけるSP/AP比の診断学的評価. *耳鼻臨床*1987;80:723-736.
- 4) Aso S, Watanabe Y, Mizukoshi: A clinical study of electrocochleography in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991;111: 44-52.
- 5) Filipo R, Bertoli GA, Barbara M: Electrocochlkeographic findings in Meniere's disease. *Proceedings if the Second international Symposium on Meniere's disease. Kugler & Ghedini Publications, Amsterdam, Barkeley, Milano, 1989;pp399-402.*
- 6) 十二町真樹子, 麻生 伸, 木村 寛, 他: 突発性難聴の蝸電図所見—低音障害型との比較—. *Audiol Jpn* 1998;41, 142-146.
- 7) 宮崎 誠: 臨床蝸電図CMの信頼性について. *日耳鼻*1987;90:819-830.

難治性メニエール病・遅発性内リンパ水腫に対する中耳加圧治療の有効性

渡辺行雄, 将積日出夫(富山医科薬科大学耳鼻咽喉科)
本島ひとみ(あさひ総合病院), 五十嵐良和(上越総合病院)

【はじめに】

メニエール病に対する中耳加圧治療は、スウェーデンで専用治療装置(Meniect[®])が開発されて以来、複数の二重盲検試験において有効性が確認される段階に至っている^{1,2)}。米国では食品医薬品局(FDA)、により医療機器として承認されているが、本邦においては医療機器として未承認のために使用上の制限があり、広く一般的に利用できる状況には至っていない。私たちは、4年余に亘って難治性メニエール病・遅発性内リンパ水腫症例に本治療を行い³⁾、症例数が10例に至ったので、この治療法の有効性に関する知見を報告する。

【対象】

生活指導、薬物治療などの保存的治療が効果を示さず、めまい発作を反復するメニエール病8例、遅発性リンパ水腫2例、計10例に中耳加圧治療を行った。

【方法】

中耳加圧治療には専用装置(Meniect[®])を使用した。本装置は一定時間内にパルス状に12mmH₂Oの陽圧を発生するもので、過度の圧が発生しないよう安全対策が講じられている。対象患者に鼓膜換気チューブを挿入、留置する。チューブ挿入のめまい発作への影響を観察するために、チューブ挿入1ヶ月後から加圧治療を開始した。

加圧治療は1回5分、1日3回を連日施行し、患者に渡した症状日誌により効果を判定した。治療効果の判定には「めまいに対する治療効果判定の基準案」(日本めまい平衡医学会:1993)を用いた。

【結果】

10例中、頭痛により治療を中止した2例を除く8例が臨床評価の対象となった。めまい発作抑制に対する効果は、8例中、著明改善2例、改善5例、不変1例で、改善以上の有効率は88%であった。有効例のめまい計数は最良0、最も悪い場合で28.6であった。聴力は大多数の症例で不変であり、難聴への効果は確認されなかった。温度刺激検査を複数回施行した症例で、前庭機能の有意な変化は確認されなかった。副作用として頭痛が2例にみられたが、使用中止とともに消失した。その他、特に問題となる副作用を訴えた症例はなかった。

【考察・結論】

難治性のメニエール病、遅発性内リンパ水腫症例に対し、Meniect[®]による中耳加圧治療を行って有効性を検討した。使用機器の入手の制限があるために、多数例に試みることができなかったが、評価可能症例で高い有効率を示し、使用全症例が難治症例で保存的治療に抵抗した症例であることを考慮すると、内リンパ水腫疾患の治療として積極的に導入する意義がある方法と考えられた。この治療法は、保存的治療と手術治療の中間に位置する治療法であり、侵襲性が低く患者にとって受容し易い方法である。今回は、有効性を厳密に検討するために難治例を対象に治療効果を検討したが、今後、発症初期または軽症例にも適応を拡大して行く方針である。

この装置は、本邦では現時点で医療機器として未承認の状態、機体入手には担当医師による個人輸入など煩雑な手続きが必要である。本報告のように、高い治療効果が期待でき安全性にも問題ないことから、できるだけ早期の医療機器承認が望まれる。

【参考文献】

- 1) Odkvist LM, Arlinger S, Billermark E, et al: Effects of middle ear pressure changes on clinical symptoms in patients with Meniere's disease. -a clinical placebo-control-study. Acta Otolaryngol (Stock) Suppl. 2000; 543: 99-101.
- 2) George A Gates, J Douglas Green JR, Debara L Tucci, et al: The effects of transtympanic micropressure treatment in people with unilateral Meniere's disease. Arch of Otolaryngol-Head and Neck Surgery 2004; 130: 718-725.
- 3) 将積日出夫, 渡辺行雄, 丸山元祥: 中耳加圧療法による重症メニエール病の治療経験. 日耳鼻 2003; 106: 880-883.

一側前庭障害例の三次元動作解析による経過観察

渡辺行雄, 小林健二, 浅井正嗣
(富山医科薬科大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

私達は、前庭障害患者の日常生活動作における障害と、それを客観的に把握する方法として、三次元動作解析法^{1,2)}の臨床的有用を研究してきた。これまでの検討では、一側前庭障害患者では、頭部と肩の動きが固定化する傾向が強く、大動揺の症例では、頭部動揺に比較して肩の動揺が大きくなることが確認された。

今回は、これらの特徴が前庭代償過程と関連して、前庭障害発症からの時間経過によってどのように変化するかを分析した。

【対象】

対象は温度刺激検査で一側半規管麻痺を認めた(CP% > 20%)一側前庭障害患者6名(一側内耳性めまい4例, Hunt症候群1例, メニエール病1例)とした。ここで言う、内耳性めまいとは、特定の原因を同定できず、一側の前庭障害の存在が確認された症例とした。各被験者は、発症後の初回検査と60日以上の間隔を開けた後の2回目検査を行い、双方の結果を比較した(表1)。表1に示したように、発症から初回検査までの期間は最短4日、最長215日、検査間隔は最短78日、最長568日であった。

【方法】

被験者は、両側頭部および両肩に、直径約2cmの光学反射マーカを貼付し、閉眼下で30秒間のマン姿勢における体平衡を記録した。

画像解析には、Frame-DIAS(DKH)を用いた。幅1.5m×奥行き1.5m×高さ1.8mの空間内に36点の基準点により三次元座標を設定した。その後、被験者後方の左右約45°からビデオカメラ2台でマン姿勢時の被験者の身体動揺を撮影し、光学マーカ画像をコンピュータメモリに取り込んだ。サンプリング周波数は30Hzで、30秒間の動揺をサンプリングした。1サンプリング画像毎に、身体各部のマーカ位置をDLT法³⁾により三次元空間内の座標位置に変換した。

本研究では、頭部と肩の偏倚角度を評価指数として下記の2項目を分析した。

- 1) 頭と肩における偏倚角度の相関係数
- 2) 頭と肩の偏倚角度の積分値(総動揺量)⁶⁾

【結果】

表1に全被験者の発症—初回検査の期間、初回分析結果、2回目検査との間隔、2回目分析結果を示した。図1は初回検査時の頭部と肩の動揺量と頭部—肩動揺の相関を示したもので、6例中2例は初回の動揺量が正常範囲にあるので以後の検討から除外した。

初回検査での動揺量大きい症例では、全例頭部—肩動揺の相関が高い結果であった。また、これらの症例では頭部動揺と比較して、肩動揺が大きい結果であった。初回検査時の動揺量大きい4例について、動揺量と頭—肩の相関関係の経時的変化を検討した。発症—初回検査の間隔が215日と長期間の症例3では、動揺量の経時的変化がみられなかった。また、発症—初回検査の期間が10~15日の症例5, 6では2回目検査の頭部、肩動揺ともに初回検査より減少しており、とくに肩動揺の変化が大きかった。一方、発症—初回検査の間隔が4日と短期間の症例4では、頭部動揺は2回目検査で軽度の変化であったが肩動揺は大きく増加した(図2)。

4例とも初回—2回目検査で頭部—肩の相関係数の変化はみられなかった(図3)

【考察】

近年、三次元動作解析法を用いた研究は、スポーツ生理学やリハビリテーション医学など様々な分野で活用されている。私達はこれまで、一側前庭機能異常者にこの分析法適応し、1)症例では健常被験者より動揺量が大きく、さらに、頭部動揺よりも肩動揺が大きくなる特徴を示す、2)動揺量の大きな症例では頭部と肩動揺量の相関が高値を示し、双方が硬直した状態になっている、などの点を報告してきた。

今回は、この分析法が前庭代償過程の評価に有用であるかを検討するために、同一症例の動揺を経時的に計測し、一側障害の前庭代償過程の評価に利用することが可能であるかを検討した。その結果、発症から初回検査までの期間が長期間の症例では、動揺の経時的変化が殆どなく、初回検査までが2週程度の症例では2回目検査での動揺量が減少しており、この方法が前庭代償過程の評価に使用しうる可能性を示した。初回検査までの期間が4日と短期間の症例では、定型的な変化を示さなかった。発症直後では直立時に全身が硬直状態で平衡を維持する場合があります、この影響を受けた可能性があるが、この点については今後他の症例を含め検討を続けたい。

今回、初回検査で動揺量の大きい症例では、頭部－肩動揺の相関性が高く、この特徴は経時的に変化しなかった。この点は、一側前庭障害例で見られる頭部－肩の硬直した状態が代償期に至っても継続することを示した。これらの症例で振り向き動作時の不安定など種々の脱落症状が長期化する現象に関連し、これらの自覚症状を他覚的に評価する所見の可能性を示した。

今回は、全体の症例が少数であり、上記のような諸点について症例を増やして検討する必要がある。

【まとめ】

三次元動作解析法を用いて一側前庭障害患者のマン姿勢時の頭部動揺および肩動揺の経時的変化を解析した。動揺の定量的評価を用いることによって、前庭障害患者の回復の過程を詳細に追跡できる可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) 山崎信寿:三次元運動計測システムの開発. 人間工学 19(特別)1983:78-79.
- 2) 浅井正嗣, 清水勝利, 渡辺行雄, 他:日常生活動作の画像解析. *Equilibrium Res* 2000;59:586-592.
- 3) 江原義弘, 別府政敏, 野村進, 他:投球時における肩の負荷の力学的分析. *バイオメカニズム* 1998;14:39-47, 東京大学出版会, 東京.
- 4) 前田貴司, 中島義博, 萩野美佐, 他:大腿義足患者に対する三次元歩行解析－歩行訓練へのフィードバック手段として－. 第21回バイオメカニズム学術講演会 講演予稿集, 2000;pp149-150.
- 5) 池上康男, 桜井伸二, 矢部京之助:DLT法. *Jpn J Sports Sci* 1991;10:191-195.
- 6) 渡辺行雄, 浅井正嗣, 小林健二:三次元画像解析による体平衡の定量的評価(第一報).「厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)平成15年度総括・分担研究報告書」2004:171-172.

表1 症例一覧と分析結果

動揺量の単位はdeg

	発症～ 初回検査 (日)	1回目 頭 動揺量 肩	1回目 相関係数	検査間隔 (日)	2回目 頭 動揺量 肩	2回目 相関係数
症例 1	115	11.9 16.5	0.739	78	13.6 27.2	0.618
症例 2	10	13.7 13.6	0.564	88	10.5 14.7	0.864
症例 3	215	132 164	0.973	115	133 170	0.972
症例 4	4	68.7 83.8	0.973	110	58.4 135	0.892
症例 5	13	111 191	0.948	568	40.4 59.0	0.941
症例 6	15	80.4 120	0.936	243	38.0 43.8	0.898

図1 初回検査結果

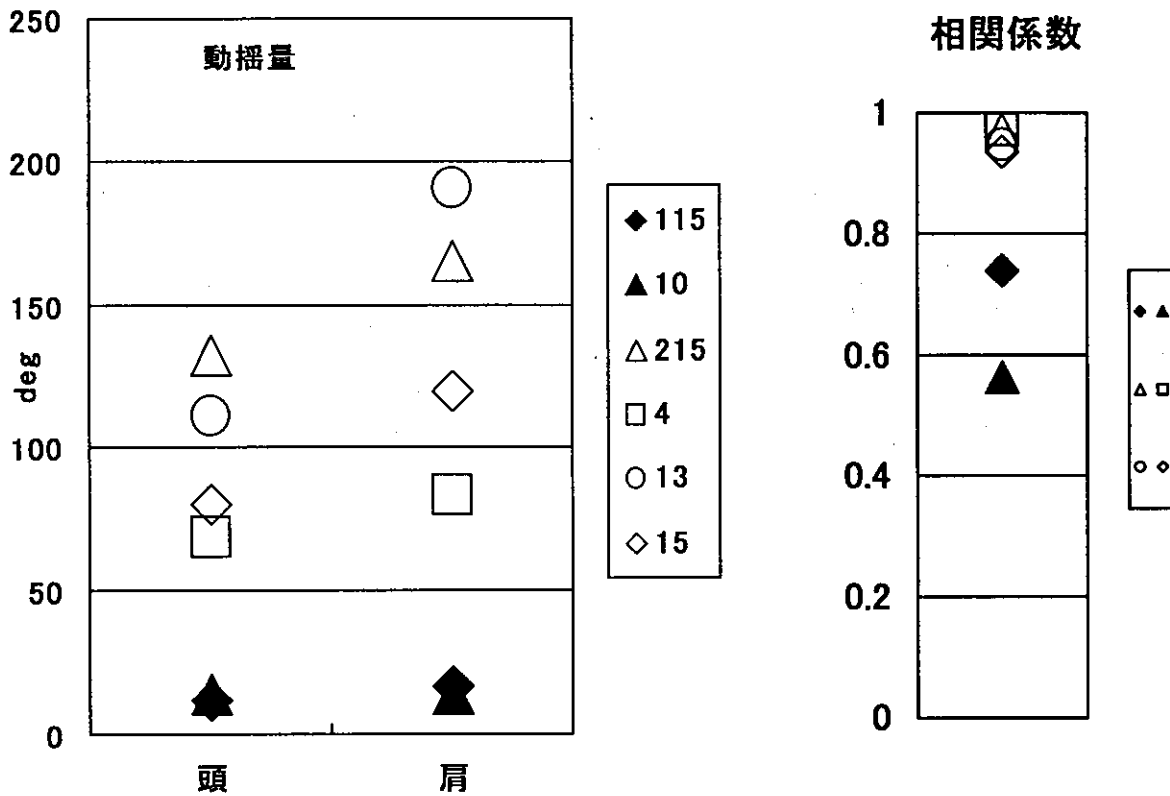


図2 初回大動揺を示した例の動揺量の経時的変化
 発症—初回検査までの日数を表示, 初回検査—2回目検査の間隔は表1を参照

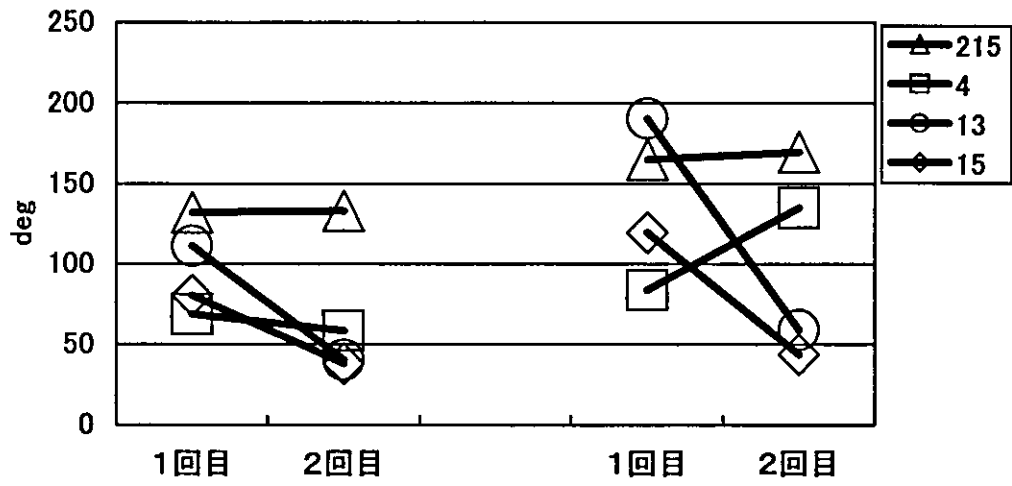


図3 頭部—肩動揺の相関係数の変化
 若干低下をきたす症例があるが, 基本的に大きな変化はみられなかった.

