

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 14 年度～平成 16 年度 総合研究報告書

主任研究者 高 橋 正 紘

平成 17 (2005) 年 3 月

## 目 次

I. 班員名簿	1
II. 報告会プログラム	2
III. 総合研究報告	
前庭機能異常に関する調査研究	高橋 正紘 11
IV. 分担研究報告	
1. メニエール病の病因と再発予防に関する研究	高橋 正紘 19
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 25
3. 幹細胞移植による内耳障害治療に関する研究	伊藤 壽一 29
4. めまいの病因および治療に関する研究	久保 武 42
5. メニエール病におけるストレス遺伝子, VEMP と 良性発作性頭位性めまい症の発症メカニズムに関する研究	鈴木 衛 47
6. メニエール病の病態と治療に関する研究	工田 昌也 50
7. メニエール病における内耳水代謝の研究	竹田 泰三 54
8. メニエール病と BPPV の病態と治療に関する研究	武田 憲昭 58
9. 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 65
10. 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	渡辺 行雄 72
V. 資料	
1. A comparative study of the dairy lifestyle of Meniere's disease patients and controls	77
2. 内リンパ水腫の聴力変動にみられる規則性	86
3. 内リンパ水腫患者の行動特性	92
4. Interferon-gamma expression in the inner ear of rats following secondary immune reaction in the endolymphatic sac	100
5. Identification of a novel Cochlin isoform in the perilymph: insights to Cochlin function and the pathogenesis of DFNA9	107
6. 内耳プロテオーム解析と COCH 遺伝子アイソフォームー基礎研究の臨床応用を めざしてー	114
7. Survival of fetal rat otocyst cells grafted into the damaged inner ear	126
8. Transplantation of neural stem cells into the modiolus of mouse cochleae injured by cisplatin	129
9. Trophic support of mouse inner ear by neural stem cell transplantation	133
10. Surgical management for special cases of intractable Meniere's disease: unilateral cases with intact canals and bilateral cases	137
11. Microarray analysis of gene expression in the rat vestibular nucleus complex following unilateral vestibular deafferentation	142

12. Paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), reduces depressive symptoms and subjective handicaps in patients with dizziness .....	150
13. Model experiment of benign paroxysmal positional vertigo mechanism using the whole membranous labyrinth .....	158
14. Experimental study of speed-dependent positional nystagmus in benign paroxysmal positional vertigo .....	162
15. 眼振の推移からみた半規管遮断術の効果 .....	166
16. Radical scavengers for Meniere's disease after failure of conventional therapy: a pilot study .....	170
17. 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 .....	177
18. Functional significance of nitric oxide in the inner ear .....	183
19. Bumetanide-induced enlargement of the intercellular space in the stria vascularis critically depends on Na <sup>+</sup> transport .....	189
20. Expression of mRNA encoding the H1, H2, and H3 histamine receptors in the rat cochlea .....	198
21. Aquaporin-1 (AQP1) is expressed in the stria vascularis of rat cochlea .....	201
22. Electrocochleographic findings in cases of autoimmune disease with sensorineural deafness .....	206
23. Vertical canal function in normal subjects and patients with benign paroxysmal positional vertigo .....	212
24. Dynamics of vestibulo-ocular reflex in patients with horizontal semicircular canal variant of benign paroxysmal positional vertigo .....	219
25. Three-dimensional eye rotation axis analysis of benign paroxysmal positional nystagmus .....	227
26. A new rotational test for vertical semicircular canal function .....	233
27. Protective effect of edaravone against streptomycin-induced vestibulotoxicity in the guinea pig .....	238
28. Effect of edaravone on streptomycin-induced vestibulotoxicity in the guinea pig .....	242
29. Peripheral vestibular disorder induced by (±)-α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) .....	245
30. Inner ear changes with intracochlear gentamicin administration in guinea pigs .....	249
31. Prediction of progression from atypical to definite Meniere's disease using electrocochleography and glycerol and furosemide tests .....	253
32. 中耳加圧療法の問題点 .....	261

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	265
--------------------------	-----

## 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
	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	宮地 勇人	東海大学医学部臨床検査医学

厚生労働省特定疾患対策研究事業  
急性高度難聴調査研究班、前庭機能異常調査研究班  
平成 14 年度合同総会

班長 喜多村 健

班長 高橋 正紘

日 時：平成 15 年 2 月 8 日（土）～9 日（日）

場 所：東京医科歯科大学 医科新棟 B 1 臨床講堂 1（裏面地図参照）

連絡先：東京医科歯科大学 耳鼻咽喉科

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL：03-5803-5303 FAX：03-5803-0146

平成 15 年 2 月 9 日（日）

8：50～9：00 厚生労働省健康局疾病対策課ご挨拶

第 1 群 9：00～9：50

座長 池園哲郎

1. 前庭代償におけるグルタミン酸および GABA 関連遺伝子発現の変化  
堀井新、宇野敦彦、北原紘、久保武（大阪大）
2. 外リンパ中の COCHLIN-Tomoprotein (CTP) 基礎と臨床応用  
池園哲郎、新藤晋、李麗淑、齋藤明彦、長谷川純、八木聰明（日本医大）、大森彬（三菱化学生命科学研究所）、渡辺淳（日本医大第 2 生化）
3. メニエール病と内耳プロテオーム解析  
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）、渡辺淳（日本医大第 2 生化）
4. 幹細胞移植による内耳障害治療  
伊藤壽一（京都大）
5. 薬剤による内耳障害治療の strategy - 基礎的検討 -  
工田昌也、夜陣紘治（広島大）、清水顕（東京医大）

第 2 群 9：50～11：00

座長 竹田泰三

6. V2 receptor 及び Aquaporin-2 の内耳における局在  
澤田正一、竹田泰三、柿木章伸、東祐史、東山佳澄、竹内俊二（高知医大）
7. 急性内リンパ水腫の外リンパ腔 K<sup>+</sup>濃度  
柿木章伸、竹田泰三、澤田正一、竹内俊二（高知医大）
8. 内耳におけるヒスタミンレセプターの発現  
東祐史、竹田泰三、澤田正一、竹内俊二、柿木章伸、（高知医大）
9. V2-antagonist (OPC-31260) の Aquaporin2 mRNA 発現に及ぼす影響  
澤田正一、竹田泰三、柿木章伸、東祐史、東山佳澄、竹内俊二（高知医大）
10. 内リンパ水腫が及ぼす内耳フリーラジカルへの影響  
竹田泰三、工田昌也（広島大）、柿木章伸、澤田正一、竹内俊二（高知医大）
11. アミノグリコシドによる末梢前庭障害に対する抗酸化剤の効果  
堀池修、下郡博明、池田卓生、竹本剛、山下裕司（山口大）
12. AMPA による末梢前庭障害に対する抗酸化剤、グルタミン酸レセプターアンタゴニスト局所投与の

効果

下郡博明、菅原一真、竹本剛、奥田剛、山下裕司（山口大）

小休憩 11:00～11:10

第3群 11:10～12:10

座長 渡辺行雄

13. メニエール病・低音障害型感音難聴におけるストレス遺伝子の発現  
林 賢、北村剛一、稲垣太郎、鈴木衛（東京医大）
14. 内リンパ水腫長期観察例における病態進行度の推移  
高橋正紘、小田桐恭子、大貫純一、飯田政弘（東海大）
15. メニエール病の難聴の長期予後  
武田憲昭、上枝仁美、中村克彦（徳島大）
16. 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移行予測  
木村寛、麻生伸、渡辺行雄（富山医薬大）
17. メニエール病発症後の経過について —重症化予測の観点から—  
将積日出夫、木村寛、安部英樹、石川亜紀、麻生伸、渡辺行雄（富山医薬大）
18. 内リンパ水腫治癒例の分析  
小田桐恭子、高橋正紘、大貫純一、一氏佳代子、飯田政弘（東海大）

昼食と班員連絡会 12:10～13:10

第4群 13:10～13:45

座長 武田憲昭

- メニエール病の予後決定要因評価のための疫学調査方法に関する提案 —疫学研究の立場から—  
古屋博行（東海大地域保健学・講師）

第5群 13:45～14:35

座長 石川和夫

19. 半規管遮断後の温度眼振反応  
竹之内剛、鈴木衛、大塚康司、古屋正由、小川恭生（東京医大）
20. 0Gと1Gの空間識の比較  
関根基樹、高橋正紘（東海大）、池田卓生、綿貫浩一（山口大）
21. 前庭機能異常症例の体平衡3次元画像解析 —高齢者との比較を中心に—  
浅井正嗣、小林健二、渡辺行雄（富山医薬大）
22. 聴神経腫瘍患者にみられる歩行異常について  
石川和夫（秋田大）
23. 前庭刺激時の大脳皮質血流量の変化 —光トポグラフィーを用いた検討—  
飯田政弘、大貫純一、高橋正紘（東海大）

第6群 14:35～15:25

座長 久保 武

24. 内リンパ水腫の発症増悪要因と治療への応用  
高橋正紘、小田桐恭子、大貫純一、飯田政弘（東海大）
25. 内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧装置治療の問題点  
将積日出夫、渡辺行雄（富山医薬大）

26. 内リンパ水腫例に対する GM 投与の長期成績  
久保武、堀井新、北原紘、宇野敦彦 (大阪大)
27. 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後の subjective visual horizontal の推移について  
高井禎成、室伏利久 (東京大)
28. 抗酸化剤によるメニエール病の治療  
工田昌也、夜陣紘治 (広島大)

小休憩 15:25～15:35

第7群 15:35～16:25 座長 室伏利久

29. 耳閉感と内リンパ水腫  
武田憲昭 (徳島大)、辻美由起 (奈良市)
30. メニエール病・内耳性難聴症例における VEMP の検討  
鈴木伸弘、市村彰英 (東京医大八王子医療センター)、堀口利之、小川恭生、清水重敬、北島尚治、井上齊、鈴木衛 (東京医大)
31. 内リンパ嚢手術前後における内リンパ水腫陽性率の変化  
土井勝美、福嶋宗久、中川あや、北原紘、久保武 (大阪大)
32. 両側同時刺激による VEMP 測定を試み  
室伏利久、高井禎成、岩崎真一 (東京大)
33. 音響刺激によりモルモット頸部に誘発される電位、前庭系および蝸牛系破壊の影響について  
松崎真樹 (東京通信)、室伏利久 (東京大)

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

平成 16 年 2 月 7 日 (土)

8:25～8:30 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 8:30～9:30 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 9:30~10:18

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（三菱化学ビ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)

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 16 年度 報告会

班 長 高橋 正紘

日 時 : 平成 17 年 2 月 5 日 (土) 9 : 00 ~ 15 : 50  
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

平成 17 年 2 月 5 日 (土)

班長挨拶 8 : 50 ~ 9 : 00

高橋正紘

第 1 群 9 : 00 ~ 10 : 00

座長 山下裕司

1. 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)
2. edaravone による内耳障害の予防・治療効果  
工田昌也、夜陣紘治 (広島大)、Matti Anniko (ウブサラ大)
3. 急性内リンパ水腫の外リンパ腔 K<sup>+</sup>濃度 (第 3 報)  
柿木章伸、竹田泰三 (高知大)
4. 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)
5. 薬剤局所投与による内耳障害治療  
伊藤壽一 (京都大)

第 2 群 10 : 00 ~ 10 : 48

座長 竹田泰三

6. モルモット前庭頸反射解析システム作成の試み  
橋本 誠、竹野研二、原 浩貴、綿貫浩一、下郡博明、山下裕司 (山口大)  
池田卓生 (鼓ヶ浦こども医療福祉センター)
7. 摘出卵形囊および摘出後半規管を用いた BPPV モデル実験  
稲垣太郎、鈴木 衛、北島尚治、大塚康司、古屋正由、小川恭生、竹之内剛 (東京医大)
8. リチウムの全身投与が内耳におよぼす影響 —内リンパ水腫との関連について—  
竹田泰三、柿木章伸 (高知大)
9. 抗利尿ホルモン拮抗薬 OPC-31260 の蝸牛および全身におよぼす影響 —全身投与と鼓

室内投与の比較—

柿本章伸、竹田泰三 (高知大)

小休憩 10:48~11:05

第3群 11:05~11:43

座長 久保 武

10. 前庭代償の分子機構: Microarray および real-time PCR を用いた検討  
増村千佐子、堀井 新、久保 武 (大阪大)
11. メニエール病・低音障害型感音難聴患者の HSP70 の遺伝子解析  
河口幸江、萩原 晃、鈴木 衛 (東京医大)
12. COCH 遺伝子の発現特異性  
李 麗淑、池園哲郎、新藤 晋、八木聰明 (日本医大)、渡邊 淳 (日本医大第2  
生化)
13. KCNE1・KCNE3 遺伝子 SNP 解析とメニエール病 Genotype との相関  
土井勝美、佐藤 崇、倉増俊宏、久保 武 (大阪大)

第4群 11:43~12:31

座長 工田昌也

14. 難治性のメニエール病、遅発性リンパ水腫症例に対する中耳加圧治療の有効性  
渡辺行雄、将積日出夫、本島ひとみ (富山医薬大)
15. 難治性メニエール病に対するゲンタマイシン鼓室内投与の長期成績  
堀井 新、北原 紘、久保 武 (大阪大)
16. 抗酸化剤によるメニエール病の治療—難聴に対する効果のまとめ—  
工田昌也、立川隆治、夜陣紘治 (広島大)
17. めまい及び随伴症状に対するカルナクリン、アデホスの治療効果比較  
池園哲郎、小川千鶴子、酒主敦子、小泉康雄、新藤 晋、八木聰明 (日本医大)

昼食と班員連絡会 12:31~13:30

第5群 13:30~14:06

座長 池園哲郎

18. 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)
19. 慢性外リンパ瘻  
池園哲郎、新藤 晋、李 麗淑、松田 帆、小泉康雄、齋藤明彦、馬場俊吉  
八木聰明 (日本医大)
20. 一側前庭障害患者の動作解析による経過観察  
小林健二、浅井正嗣、渡辺行雄 (富山医薬大)

第6群 14:06~14:54

座長 武田憲昭

21. メニエール病の聴力変動-特に対側聴力との関係—  
工田昌也、夜陣紘治 (広島大)、柿本章伸、竹田泰三 (高知大)
22. 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)

23. メニエール病群と低音障害型難聴群の行動特性比較  
小田桐恭子、高橋正紘、和田涼子、佐藤梨里子（東海大）
24. 性、年齢のマッチしたメニエール病患者群と地域住民群の行動特性比較  
和田涼子、高橋正紘、小田桐恭子、佐藤梨里子（東海大）

第7群 14：54～15：42

座長 渡辺行雄

25. 文献検索からみたメニエール病研究の課題  
高橋正紘、小田桐恭子、左藤梨里子、和田涼子（東海大）
26. メニエール病確実例の年次推移（2004年メニエール病疫学調査報告）  
將積日出夫、渡辺行雄、坪田雅仁、藤坂実千郎（富山医薬大）池園哲郎（日本医大）、  
伊藤寿一（京都大）、久保 武（大阪大）高橋正紘（東海大）、工田昌也（広島大）、  
竹田泰三（高知大）山下裕司（山口大）、石川和夫（秋田大）、鈴木 衛（東京医大）  
飯田政弘（東海大）
27. 内リンパ水腫推定検査所見からみたメニエール病周辺疾患の病態  
十二町真樹子、麻生 伸、木村 寛、渡辺行雄（富山医薬大）
28. 睡眠制限が疲労やADH（血漿バソプレッシン値）に与える影響  
佐藤梨里子、高橋正紘、関根基樹、小田桐恭子（東海大）、  
宮地勇人（東海大臨床検査）

# 総合研究報告

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 最近の疫学調査で、高齢発症と有病率の増加が見られたが、罹病率には変化が見られない。厳密な対照群との比較により、メニエール病患者群の強い自己抑制と熱中行動、攻撃行動(勝気、イライラ)が確認された。これらの行動に対する周囲からの報酬(感謝や評価)不足が有害要因であることが示唆された。男性よりも女性に高い有病率の理由や、生活指導の根拠を与えている。メニエール病患者における水腫生成機序はいまだ不明であるが、バソプレッシン-AQP2 系阻害薬や拮抗薬は実験的内リンパ水腫の予防や軽減に有効であった。今後、難治性的内リンパ水腫治療対策として、臨床応用が課題である。水代謝やストレス関連遺伝子の SNP の高い確率がメニエール病群で報告されたが、意味付けは今後の成果を待たなければならない。抗酸化剤(エダラボン)やアポトーシス阻害剤、HSP 誘導剤の内耳局所投与は、内耳障害の発生予防に有効なことが *in vitro* と *in vivo* で確認された。治療法のない内耳障害に画期的な成果である。優れた徐放媒体ハイドロゲルの利用により、不可逆性病変を予防できる可能性があり、早急な臨床応用が期待される。過去30年間の厚労省班研究、過去54年間の文献検索から、メニエール病の病因研究、治療の変遷を調べた。膨大な内耳局所の研究にも拘わらず病因は解明されておらず、今後、ストレスや情動の脳科学、社会医学的研究が必要である。迷路破壊術、内リンパ嚢開放術、神経切断術など手術治療は近年行われなくなり、難治なめまいには局所のゲンタマイシン投与に収束しつつある。少量反復投与の優れていることが判明した。良性発作性頭位めまい症の発症機構、病型、予後が明らかにされつつある。内耳特異蛋白の検出による外リンパ瘻の診断方法が確立した。

分担研究者

池園哲郎	日本医科大学	講師
伊藤寿一	京都大学	教授
久保 武	大阪大学	教授
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

A. 研究目的

メ病は、ある種のストレスの心身反応として内耳局所に水腫が生成され、水腫の長期化が不可逆病変を生む、という作業仮説を立てた。主に、以下の研究目的について3年間の調査研究を実施した。

1) 複数施設のメ病の疫学調査と過去の報告を比べ、年次推移を明らかにする。多数症例の罹病期間、経時的な聴力推移、苦痛度を調査し、内リンパ水腫の病態進行の規則性、予後、治癒と進行を分ける条件を明らかにする。

2) メ病患者と対照群の生活内容を、性、年齢を対

応させて比較する。低音障害型感音難聴群で同様に調査し、メ病群との違いを明らかにする。内リンパ水腫患者でストレスや発症誘因を調べる。これらから、メ病や内リンパ水腫の発症や増悪のリスクファクターを特定し、生活指導療法を提唱する。

3) 水代謝遺伝子やストレス関連遺伝子の一塩基変異(SNP)の割合を、メ病患者と対照群で比較する。またストレス解析用DNAマイクロアレイを用いて患者のストレスを客観化する。

4) 内耳の VP-AQP2 系を確認し、この系の拮抗薬や阻害薬による実験的内リンパ水腫の減荷効果を調べる。内リンパ水腫患者ならびに睡眠が制限される健康者で血漿バソプレッシン値を測定する。

5) 内耳障害(感音難聴)発生におけるフリーラジカル、アポトーシスの役割を *in vivo* と *in vitro* の実験で明らかにする。実験結果から、内耳障害の予防、治療に利用できる薬剤を特定し、局所の投薬方法を確立する。内耳障害に対する再生医療の可能性を検討する。

6) めまい難治例に対する、ゲンタマイシン局所投与の最適な投与量、投与方法を確立し、中長期の成績を調べる。

7) 過去 30 年間の厚労省研究班の報告書, ならびに過去 54 年間のコンピュータ検索により関連論文の表題から, 内外のメ病研究の変遷をたどり, 病因や治療の研究の問題点を明らかにする.

8) 近年増加の著しい良性発作性頭位眩暈症の発症機構や型別の予後を明らかにし, 鑑別診断の難しい外リンパ瘻の診断方法を確立する.

## B. 研究方法

1) メ病の有病率, 罹患率, 発症年齢, 性差その他を, 研究班所属 10 施設, 一つの特定地域(富山県西頸城地区)で調査し, 2001-2004 年の結果と過去の調査報告とを比較した. 内リンパ水腫患者 158 名の経時的なオーゾグラムを分析し, 聴力変化の確率を求め, 経年的進行をシミュレーションした. さらに, 内リンパ水腫 120 例で, 罹病期間, 初診時と最新の聴力(病態進行度), 苦痛度を調べ, 罹病期間と病態進行度や苦痛度との関係, 治癒症例と進行症例を分ける条件を分析した.

2) メ病患者 185 名と性, 年齢の厳密に対応した地域住民 185 名の間で, 行動特性 24 項目, 日常生活の過ごし方 8 項目のアンケート調査結果を  $\chi^2$  検定で比較した. 低音障害群 144 名でも同様に对照群と比較し, メ病との行動特性の違いを調べた. 内リンパ水腫患者 120-170 名で問診と郵送アンケート調査から, ストレスの関わり, 発症増悪要因を分析した. これらの結果から, 生活指導療法の骨子を作成し, 一部の症例で 1 年後の成績を薬物単独治療群と比較した.

3) メ病確実例 63 名について, インフォームドコンセントを得た上で,  $K^+$ 輸送に関わる KCNE1 遺伝子の 112G/A 変異と KCNE3 遺伝子の 198T/C 変異を調べた. 結果を非メ病患者 211-237 名の結果と比較した. さらに, メ病と低音障害型感音難聴の患者 35 名で, ストレス関連遺伝子 HSPA1L 遺伝子の 119, 190 領域の SNP(単塩基変異)を調べ, 同時にストレスの程度を心理テスト(POMS)で調べた. 小数のメ病患者でストレス解析用の DNA マイクロアレイを用いて, ストレス関連遺伝子の発現変化を追った.

4) ラット側頭骨の凍結切片標本で, AQP2 と V2-receptor を蛍光抗体法で免疫染色し検鏡した. 実験的内リンパ水腫モルモットで, V2リセプター拮抗薬 OPC-31260 の全身投与群と鼓室内投与群で, 減荷効果を比較した. ラットに 60mmol/kg の塩化リチウム含有飼料を与え, 内リンパ嚢内の AQP2 発現量を, 普通飼料ラットと比較した. 実験的内リンパ水腫

モルモットに塩化リチウム飼料を与え, 内リンパ水腫の変化を計測した. 内リンパ水腫患者 60 名(メ病確実例 51 名, 遅発性内リンパ水腫 7 名, 梅毒性内リンパ水腫 2 名)で, 血漿バソプレッシン値, グリセロールテスト, 蝸電図を調べた. 睡眠制限が血漿バソプレッシン値, 血小板凝集能に与える影響を, 夜勤看護師 15 名と健康者 10 名の徹夜実験で調べた.

5) GM 負荷の有毛細胞のアポトーシス, 前庭器の caspase, calpain(アポトーシス関連酵素)発現を調べ, 内耳障害におけるアポトーシスを検証した. GM 添加感覚細胞の生存率を指標として calpain と caspase-3 の阻害剤, HSP70 誘導剤の効果を調べ, アポトーシス制御と HSP(heat shock protein)誘導の障害予防効果を調べた. ラット鼓室に緑膿菌毒素 PaExoA を投与し, エダラボンの静脈投与と鼓室内投与の効果を ABR で調べた. AMPA 鼓室階注入の内耳障害モルモットに時期を変えてエダラボンを正円窓留置し, 温度刺激検査と組織検索をした. 神経栄養因子 BDNF を含んだハイドロゲルをモルモット正円窓に留置し, 内耳リンパ液の濃度の計測により, ゲルの有効性を調べた. EGFP トランスジェニックマウスから採取した神経幹細胞浮遊液を, 微量注入ポンプで 6 週令マウスの外側半規管に注入した. 28 日目に側頭骨を採取し, 移植細胞の分化を各種ニューロンマーカーの免疫染色で調べた.

6) 難治性メ病, 同側型遅発性内リンパ水腫患者に GM を鼓室内投与し, 投与後 1 年以上経過した 40 例のめまい係数, の推移, 聴力変化を調べた. GM 鼓室内投与の治療成績を報告した 1997-2003 年の論文 27 編をレビューし, めまい改善率, 聴力低下の割合を調べた.

7) 1974-2004 年の厚労省, メ病と前庭機能異常の調査研究班の年度別の報告書の内容を調べた. PubMed でメ病のキーワードで検索した 5,551 件から, 関係ある 4,531 の論文タイトルを内容別に分類し, 年代推移を調べた. 両者から, 病因研究, 治療の変遷を明らかにし, 今後を展望した.

8) ウシガエルの摘出半規管卵形嚢モデルを用いて, 耳石置換後の上前庭神経の複合電位を記録することで, BPPV の耳石置換療法後のめまい発症機構を調べた. 後半規管型と外側半規管型の BPPV 症例 71 名で浮遊耳石置換法 Epley 法, Lempert 法を実施し, 無治療の BPPV48 名の経過と比較した. ヒトの内耳固有蛋白 Cochlin-Tomoprotein(CTP)の性質を明らかにし, ヒト外リンパ液以外の体液, CSF,

血清, 唾液, またヒト外リンパではアブミ骨手術, 人工内耳手術で採取した検体を調べた。

### C. 研究結果

1) メ病確実例の 60 歳以上の発症患者割合は, すべての調査群で増加傾向を示した。特定地域(富山県西頸城地区)で年齢構成を補正して過去の結果と比較したが, 高齢化傾向は同様であった。特定地域の 10 万人当たりの有病率は, 1994 年の 21 人から 2003 年の 40 人と倍増していた。罹患率は人口 10 万人当たり 3 人と不変であった。低音障害の改善確率は 43%, 正常聴力の再発確率は 40%で, 高音障害移行の確率は 7%と低い, 移行後の変動は小さかった。これら値から進行をシミュレーションすると, 低音障害 100 名は 10 年後には 47 名が不可逆病変に移行する。症例の統計もおおむねこの傾向に一致していた。苦痛軽微例の割合は, 罹病 1 年を過ぎると 70%から 33%に急減した。治癒例と進行例で発症時の聴力に違いは見られなかった。

2) メ病群が地域住民群と有意差 ( $P < 0.05$ ) を示す項目割合は, 男性 62.5%, 女性 70.8%に上った。自己抑制, 熱中, 一部の攻撃の各行動が著しく, 女性が男性よりも強い傾向が見られた。日常の過ごし方の有意差項目は 25%に過ぎなかった。低音障害群は熱中, 時間切迫の行動が著しかったが, 自己抑制や一部の攻撃の行動ははるかに弱かった。性や年代別に見ても, 内リンパ水腫患者の 6-8 割が発症や増悪にストレスの関わりを自覚していた。発症や増悪の要因は多忙, 睡眠不足が突出し, 職場対人関係, 家庭トラブルの順であったが, 性や年代で異なっていた。これらの調査から, 他人の評価よりも自分の満足を優先する, 十分な睡眠, 週末は自由時間に当てる, 形式的社交を減らす, 汗を流す運動を実践する, などの生活指導療法が生まれた。生活指導実施群 40 名と投薬治療単独群 31 名の 1 年後の聴力を比較した結果, 生活指導群が有意に ( $P < 0.001$ ) 良好であった。

3) KCNE1 遺伝子に 112A を有する割合, KCNE3 遺伝子が 198C を有する割合はメ病群で有意に高かった。しかし, 発症年齢に有意な相関はなかった。HSP70 遺伝子の 110, 190 領域に SNP が見られ, 190 領域では対照群に比べ患者群に遺伝子型 GC が有意に多かった。精神的ストレスのある患者群で遺伝子型 GC が有意に多かった。メ病患者でめまい発作時にはストレス関連遺伝子の発現変化が

見られ, 症状が落ちつくに従い, 発現変化が見られなくなった。温度刺激検査前後では発現変化はなかった。HSP70, DNA マイクロアレイともに, 現時点では原因か結果かの区別は難しい。

4) V2 リセプターと AQP2 は内耳血管基底細胞のほか, 内リンパ囊に見られた。OPC の全身, 局所投与いずれも内リンパ水腫の軽減が見られた。OPC 局所投与群で血管条, コルチ器ともに電顕レベルで組織損傷はなく, EP 低下も見られなかった。塩化チリウム投与動物では AQP2 の mRNA 発現量が有意に減少し, 内リンパ水腫は有意に減荷された。内リンパ水腫患者で血漿バソプレッシン高値を示したのは 65%, グリセロール陽性は 47%, 蝸電図で dominant SP は 70%であった。しかし, 検査結果相互の相関はなかった。夜勤明け看護師, 睡眠制限実験いずれでも, 日勤明けや十分な睡眠明けの結果と比べ, 血漿バソプレッシン値, 血小板凝集能に有意の変化は見られなかった。

5) 内耳障害へのアポトーシスの関与, アポトーシス関連酵素 calpain, caspase の阻害による内耳障害の軽減が確認された。HSP 誘導剤(GGA)投与は HSP を安全に誘導し, 内耳障害を軽減することも判明した。抗酸化剤エダラボンは, PaExoA, AMPA いずれの内耳障害の発生をも予防した。予防効果は障害開始早期の投与に限られ, 投与経路としては正円窓留置の優れていることが確認された。局所の効果物質の媒体としてはハイドロゲルが, 長期にわたって一定の濃度で放出し, 優れていることが判明した。In vitro の GM 障害予防効果から, フリーラジカル制御剤(NOS 阻害剤, radical scavenger)とアポトーシス制御剤(ニューロトロフィン, calpain inhibitor)など, 作用の異なる薬剤の併用が障害予防で効果的であった。移植した神経幹細胞は生存していたが, 96% はグリアに分化していた。グリアの 90% が神経栄養因子 GDNF 陽性であったが, 臨床応用には産生量が微量すぎることが判明した。

6) 1 ヶ月のめまい発作回数は, ゲンタマイシン投与前の平均 2.31 回から投与後 0.17 回に減少した。満足度のアンケートもこれを裏付けた。遅発性内リンパ水腫を除く 33 例の聴力平均(250-2k Hz)は, 投与前 49.1 dB, 投与後 45.7 dB で変化はなかった。投与後のふらつきは 1 年後に 93%で軽快していた。メ病の GM 治療文献の分析から, 鼓室内投与の優れていること, 総投与量が少ないほど難聴発生が少ないこと, 1 回投与法よりも経過をみながらの少量反復



投与 (titration 法) で難聴発生の少ないことが確認された。

7) 過去 30 年の厚労省研究班では、初期に大規模な疫学調査が実施され、環境要因よりも個人的要因が発症に関わるとされた。局所の形態、自己免疫、水代謝、ストレスが研究されてきており、現在は局所水代謝、行動特性、遺伝子 SNP が研究されている。病因文献は全年度を通じて病理・形態・計測が多く、研究のピークは心理・心身医学 70 年代、病理・形態 80 年代、実験的内リンパ水腫 90 年代、免疫異常 90 年代以降、2000 年に入って遺伝子関連など。発症要因としての内的外的ストレスや社会医学的研究はきわめて乏しい。治療のピークは、迷路破壊術 60 年代、薬物治療 70 年代、内リンパ嚢開放術 80 年代、前庭神経切断術 70-90 年代であった。90 年代以降、圧倒的多数が内耳局所のゲンタマイシン投与である。

8) 正常卵形嚢刺激では、振子様回転に一致して正弦波状に変化する電位が記録された。卵形嚢上に耳石を置くと、一過性に電位が著しく増加した。耳石を置いた状態で振子様回転をすると、電位が正常よりも増加した。後半規管型 BPPV は Epley 法群が無治療群よりも有意に早く眼振が消失したが、外側半規管型は Lempert 法による差は見られなかった。治癒の遷延する BPPV 症例は眼振持続の短い傾向が見られた。Cochlin-Tomoprotein はヒト内耳以外には検出されず、またヒト内耳から採取した検体すべてに確認された。これより、診断の困難な外リンパ瘻の確定診断方法を確立することができた。

#### D. 考察

1) 病因: メ病の疫学調査では、調査当初に比べ、女性の割合、有病率や高齢発症の割合が増加しているが、罹病率は不変で一定の割合で発症している。なりやすい資質の人々が一定割合で発症するが、女性に負担な環境があり、治癒しにくい環境的要因のために、女性化や有病率の増加、患者年齢の高齢化がおきたと理解される。メ病患者で特異な行動特性のあること、日常の過ごし方に大きな違いのないことが、地域住民群との比較で裏付けられた。メ病患者は周囲の評価を意識して励み、同じ内リンパ水腫でも低音障害患者は環境に強いられて励む傾向が判明している。ともに周囲からの報酬(感謝や高い評価)不足が発症要因である可能性を思わせる。メ病群は性格的要因が強く、環境要因のより強い低音障

害群よりも予後が不良と理解される。メ病のストレスの実体は高度に人間的なものであり、ストレスの客観化には周辺科学の進歩を待たなければならない。遺伝子関連で、水代謝やストレス関連遺伝子の SNP 割合がメ病患者に有意に高い結果が報告されたが、例数がいまだ少なく、評価は今後の問題であろう。

2) 水腫治療: 現在は浸透圧利尿剤(イソソルビド)が利用されているが、対症療法域を出ず、長期効果を期待できない。これまでの実験的動物で、バソプレッシン(ADH)で制御される内耳 AQP2 の存在が、免疫組織化学的にも、機能的にも立証されている。バソプレッシン-AQP2 系の阻害作用をもつ塩化リチウムや V2 アンタゴニストの OPC は、水腫予防や治療に効果のあることが判明している。OPC の局所投与による内リンパ水腫減荷作用が、機能的に無害であることも確認された。一連の実験から、水腫形成にはバソプレッシン-AQP2 系が何らかに関与する可能性が高い。しかし、患者生活の特異性を考慮すると、局所の水代謝の異常よりは、高位からの影響の結果であろう。AQP2 抑制による水腫軽減や予防の可能性が示され、阻害薬や拮抗薬の内耳局所投与が難治例の水腫治療方法として期待される。しかし、実験室から臨床応用には高いハードルがあり、今後、産学協同研究が不可欠であろう。

3) 内耳障害の進行予防: 理論的な考察から発展してきた抗酸化剤、アポトーシス関連酵素阻害剤、HSP 誘導剤の投与実験は、大きな成果をあげた。単離毛細胞 *in vitro* 実験で、アポトーシス関連酵素阻害剤や抗酸化剤、HSP 誘導剤の障害予防効果が判明した。*In vivo* 実験においても、緑膿菌の合成毒素 PaExoA、グルタミン酸神経毒作用の AMPA いずれに対しても、障害予防に抗酸化剤の有効なことが確認された。正円窓経由のエダラボン投与は局所に無害であり、優れた進行予防策といえる。従来、ステロイドの全身投与しかなかった内耳障害では画期的な成果である。障害予防効果はきわめて早期(1 時間以内)投与に限られるが、局所の徐放投与による不可逆病変の移行阻止が可能となる。数日あるいは数週にわたり一定濃度で薬剤を投与する手段として、ハイドロゲルがきわめて優れていることが判明した。今後は、異なる作用の薬剤の最良の組合せや、安全に長期的な内耳投入方法の確立が課題となる。当初、内耳障害の治療方法として期待された神経幹細胞の内耳移植は、細胞は生着するものの、大部分がグリアに分化し、臨床応用には大きな壁がある。

4) メ病の治療: コンピュータの文献検索から, メ病の外科治療は迷路破壊術, 内リンパ嚢開放術, 前庭神経切断術と推移し, 90年代以降は急激に手術治療文献が減少し, 局所のゲンタマイシンの鼓室内投与に一本化されつつある. 患者の苦痛度の調査(H13年度報告)からは, 罹病3年以降は耳閉塞感, 耳鳴, 難聴, めまいのなかで, めまいの苦痛度はもっとも軽い. 発症早期例の生活指導で, もっとも早期に軽快するのがめまいでもある. 一時盛んに実施された内リンパ嚢開放術も, エビデンスに耐える長期効果は少なく, 実施されなくなりつつある. これらより, 早期例は発症のリスクファクターを考慮した生活指導と投薬による再発予防, これらに抵抗するめまい頻発例にはゲンタマイシンの局所少量投与が適当である. 近い将来, 回復しにくい低音障害例には, AQP2 阻害薬や抗酸化剤の局所投与により進行予防がはかれるべきであろう.

5) 良性発作性頭位めまい症・外リンパ瘻: 良性発作性頭位めまい症に様々なタイプがあり, 治りやすいもの, 難治なもののあること, 理学療法が万能でないことも判明しつつある. 今後は, 発症しやすい生活習慣の特定や予防が重要である. 従来, 診察医や術者の主観で診断されていた外リンパ瘻に, 高精度の診断法が確立したことは大きな成果である. 今後, いかに普及させるか, 保険適応などが課題となる.

## E. 結論

3年間にわたりメ病の成因と治療, とくにメ病患者の心身症的背景, 内リンパ水腫の成因と治療, 内耳障害の局所治療, ならびに関連する領域について研究を実施した. メ病研究では以下の結論が得られた.

1. 厳密な対照群との比較で, メ病患者群で強い自己抑制行動, 熱中行動, 一部の攻撃行動(勝気, イライラしやすい)が確認された. めまいを欠く低音障害群も強い熱中行動と時間切迫行動を示したが, 自己抑制と攻撃行動は弱かった. メ病のストレスの実体は周囲からの報酬(感謝や評価)不足であり, 人間関係や社会環境に根ざす疾患と言える. 女性の高い割合, 単純製造業や農漁業よりも専門技術職の多い理由, 発症誘因が多忙, 睡眠不足, 職場人間関係, 家庭内トラブルなどを説明している. これらを元にした生活指導療法は, 発症早期に効果的なことが判明した.

2. メ病患者における水腫生成の局所要因はいまだ不明であるが, バソプレッシン-AQP2 系の水代謝機構の関係することが, 免疫組織化学的, 機能的にも確認された. VP-AQP2 系阻害薬, 塩化リチウムやVP拮抗薬 OPC は実験的内リンパ水腫の予防や軽減に有効であった. 今後, 難治性的内リンパ水腫治療対策として臨床応用が期待される. 水代謝やストレス関連遺伝子の SNP(単塩基変異)の頻度がメ病群で有意に高い報告があったが, 意味付けは観察例数の増加を待たなければならない.

3. *In vitro* の実験で, 抗酸化剤, アポトーシス関連酵素阻害剤, HSP 誘導剤は, 内耳障害発生予防に効果的であった. *In vivo* でも抗酸化剤(エダラボン)の内耳局所投与により, 異なる毒素の障害に対しても進行が予防された. 治療法のない内耳障害に画期的な成果であるが, 障害開始と同時に投与する必要があり, いったん起こった障害には無力であった. 今後, これら薬剤と種々の神経栄養因子を組み合わせることにより, 内耳局所投与は有力な治療方法になる可能性がある. 薬物の正円窓投与の徐放媒体としてハイドロゲルは, 内耳に薬物を一定濃度で長期間放出し続けることが判明した. 障害修復の期待される神経幹細胞の内耳移植は, 現状では大部分がグリアに分化し, 高いハードルのあることが判明した.

4. 過去30年間の厚労省班研究, 過去54年間の研究論文の検索から, メ病の病因研究は内耳局所や実験的内リンパ水腫に集中していた. 患者の生活実態調査やストレス, 情動に関係した研究, 社会医学的研究は乏しかった. 今後, メ病の病因解明には, 内的ストレスの客観化の研究や情動の脳科学の発展が必要である. 治療は, 迷路破壊術, 内リンパ嚢開放術, 神経切断術は近年行われなくなり, 局所のゲンタマイシン投与に収束しつつある. 現時点の最良の治療は, 発症早期(発症1年以内)は徹底した生活指導と投薬による再発予防, 難治なめまいにはゲンタマイシンの局所の少量反復投与である. 実験レベルで有効な内耳局所の投薬治療の実用化が待たれる.

## F. 健康危険情報

一連の患者生活の実態アンケート調査から, 周囲の評価を期待して自分を抑え頑張る行動が, メ病に特異であり, 発症のリスクファクターであることが判明した.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Onuki J, Takahashi M, Odagiri K, Wada R, Sato R. A comparative study of the dairy lifestyle of Meniere's disease patients and controls. *Ann Otol Rhinol laryngol*, 2005, 投稿中.
- 2) 高橋正紘, 大貫純一, 小田桐恭子, 飯田政弘. 内リンパ水腫の聴力変動にみられる規則性. *Otol Jpn* 2003;13:135-140.
- 3) 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.
- 4) Pawankar R, Tomiyama S, Ikezono T, Nonaka M, Jinnouchi K, Yagi T. Interferon-gamma expression in the inner ear of rats following secondary immune reaction in the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2004;553:6-12.
- 5) 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;314:440-6.
- 6) 池園哲郎: 内耳プロテオーム解析と COCH 遺伝子アイソフォーム基礎研究の臨床応用をめざして - 耳鼻頭頸 2004;76(12)838-849.
- 7) Kojima K, Murata M, Nishio T, Kawaguchi S, Ito J: Survival of fetal rat otocyst cells grafted into the damaged inner ear. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 2004;551:53-55
- 8) Tamura T, Nakagawa T, Iguchi F, Tateya I, Endo T, Kim TS, Dong Y, Kita T, Kojima K, Naito Y, Omori K, Ito J: Transplantation of neural stem cells into the modiolus of mouse cochleae injured by cisplatin. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 2004;551:65-68
- 9) Iguchi F, Nakagawa T, Tateya I, Kim TS, Endo T, Taniguchi Z, Naito Y and Ito J: Trophic support of mouse inner ear by neural stem cell transplantation. *Neuro Report*. 2003;14:77-80
- 10) Kitahara T, Kondoh K, Morihana T, Okumura S, Mishiro Y, Kubo T. Surgical management for special cases of intractable Meniere's disease: unilateral cases with intact canals and bilateral cases *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol* 2004; 113: 399-403.
- 11) Horii A, Masumura C, Smith PF, Darlington CL, Kitahara T, Uno A, Mitani K, Kubo T. Microarray analysis of gene expression in the rat vestibular nucleus complex following unilateral vestibular deafferentation. *J. Neurochem* 2004; 91: 975-982.
- 12) Horii A, Mitani K, Kitahara T, Uno A, Takeda N, Kubo T. Paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), reduces depressive symptoms and subjective handicaps in patients with dizziness. *Otol. Neurotol* 2004; 25: 536-543.
- 13) Otsuka K, Suzuki M, Furuya M: Model experiment of benign paroxysmal positional vertigo mechanism using the whole membranous labyrinth. *Acta Otolaryngologica* 2003,123:515-518
- 14) Furuya M, Suzuki M, Sato H: Experimental study of speed-dependent positional nystagmus in benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngologica* 2003,123: 709-712
- 15) 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* 2002, 95: 1017- 1020
- 16) 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.
- 17) 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* 2003;123:8-13.
- 18) Takumida M, Anniko M: Functional significance of nitric oxide in the inner ear. *In Vivo*. 2004;18:345-50.

- 19) Higashiyama K, Takeuchi S, Azuma S, Sawada S, Yamakawa K, Kakigi A, Takeda T: Bumetanide-induced enlargement of the intercellular space in the stria vascularis critically depends on Na<sup>+</sup> transport. *Hear Res* 186:1-9,2003.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) Kakigi A, Sawada S, Takeda T, Takeuchi S, Higashiyama K, Azuma H, Yamakawa K, : Electrocochleographic findings in cases of autoimmune disease with sensorineural deafness: *Auris Nasus Larynx*.2003; 30: 349-354.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Imai T, Takeda N, Uno A, Morita M, Koizuka I, Kubo T: Three-dimensional eye rotation axis analysis of benign paroxysmal positional nystagmus. *ORL* 2002; 64: 417-423,2002.
- 26) Morita M, Imai T, Sekine K, Takeda N, Koizuka I, Uno A, Kitahara T, Kubo T: A new rotational test for vertical semicircular canal function. *Auris Nasus Larynx*.2003; 30: 233-237,.
- 27) Horiike O, Shimogori H, Ikeda T, Yamashita H: Protective effect of edaravone against streptomycin-induced vestibulotoxicity in the guinea pig, *Eur J Pharmacol*, 2003; 464: 75-78.
- 28) Horiike O, Shimogori H, Yamashita H: Effect of edaravone on streptomycin-induced vestibulotoxicity in the guinea pig. *The Laryngoscope*, 2004; 114: 1630-1632.
- 29) Shimogori H, Yamashita H: Peripheral vestibular disorder induced by (±)-α-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid (AMPA). *Neuroscience Letters*, 2004; 371: 69-72.
- 30) Okuda T, Sugahara K, Shimogori H, Yamashita H. Inner ear changes with intracochlear gentamicin administration in guinea pigs. *Laryngoscope*, 2004; 114: 694-697.
- 31) 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;123, 388-395.
- 32) 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.
- H. 知的財産権の出願状況  
 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 : 平成 15 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