厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総合研究報告書

メニエール病とBPPVの病態と治療に関する研究

分担研究者　武田　憲昭　徳島大学教授

研究要旨
1)メニエール病の病因としてのストレスを，ストレス解析用 DNA マイクロアレイを用いて評価した．メ病患者のめまい発作期には，ストレス関連遺伝子の発現変化が認められ，非発作期ではストレス関連遺伝子の発現変化は認められなくなった．ストレス解析用 DNA マイクロアレイは，メ病のストレスを客観的かつ定量的に評価することが可能と考えられた．2)メ病の初期症状である急性低音障害型感音難聴では，内リンパ水腫が軽度であっても範囲が蝸牛の頂回転だけでなく基底回転にまで広がっている場合には，再発してメ病に移行しやすいと考えられた．3)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と考えられた．4)BPPVの半規管動特性を評価したところ，外側半規管型および後半規管型BPPV症例では，半規管の器質的な異常はないと考えられた．しかし，クプラ結石はクプラの弾性を低下させるが，半規管結石は内リンパ液の粘稠度に影響を与えないと考えられた．5)後半規管型 BPPV 患者と方向交代性下行性眼振を呈した外側半規管型 BPPV 患者に対して，浮遊耳石置換法で治療した場合と，浮遊耳石置換法を行わなかった場合の眼振の消失過程を経時的に観察した．後半規管型 BPPV 症例では，Epley 法による治療群が無治療群に比べ，有意に早く眼振が消失した．しかし，外側半規管型BPPV症例では，Lempert 法による差を認めなかった．6)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．

A. 研究目的

1)メ病の病因としてのストレスを，ストレス解析用 DNA マイクロアレイを用いて評価する．さらに，メ病の聴力の短期および長期予後におよぼす因子を検討する．

2)BPPVの半規管動特性を評価し，浮遊耳石が半規管動特性におよぼす影響を解析する．さらに，BPPVに対する浮遊耳石置換法の効果を評価し，治癒が遷延する因子を検討する．

B. 研究方法

1)メ病患者を対象とし，末梢白血球のストレス関連遺伝子の発現変化を，発作期と非発作期で比較する．DNA マイクロアレイは，基板上にプローブ DNA を高密度に集積化して，多数の遺伝子の mRNA 発現量を迅速に解析できる．末梢白血球はストレスに関連する因子のほぼ全ての受容体を持っているため，末梢白血球に伝えられたストレス応答を白血球の mRNA の発現としてとらえ，1500 個のストレス関連遺伝子をDNA マイクロアレイにより網羅的に解析することで，ストレスを客観的・定量的に評価する．

急性低音障害型感音難聴 20 例(年齢:平均 40.8 歳，男 6 例，女性 14 例)を経過観察し，再発例と聴力の関連を検討した．

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)を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)外側半規管型 BPPV 症例 9 例と後半規管型 BPPV 症例 11 例を対象とした．回転検査および垂直半規管刺激性回転検査により，周波数は 0.1Hz～1.0Hz，最大角速度 50°/sec の振子様回転刺激を与え，半規管動眼反射の利得を検討した．

後半規管型 BPPV 症例と方向交代性下行性眼振を呈した外側半規管型 BPPV 症例において，徳島大学病院を受診した 71 名には，それぞれ浮遊耳石置換法であるEpley法とLempert法によって治療を行い，眼振の消失を経時的に観察した．関西労災病院を受診した106名には浮遊耳石置換法を行わず，眼振の消失過程を経時的に観察した．

後半規管型 BPPV 症例 30 例と外側半規管型 BPPV 症例 18 例の 48 例(男性:22 女性 26 例)について，無治療で経過を観察した．眼振を 3 次元主軸解析し，眼振の最大緩徐相速度と治癒期間との関連について検討した．

C. 研究結果

1)カロリックテストの前後におけるストレス関連遺伝子の発現変化を評価すると，カロリックテストによるめまい発作誘発ではストレス関連遺伝子の発現変化は認められなかった．メ病患者では，めまい発作時には多くのストレス関連遺伝子の発現変化が認められたが，症状が落ち着くにしたがってストレス関連遺伝子の発現変化は認められなくなった．

メ病の初期症状である急性低音障害型感音難聴は，初診時の聴力検査で4000Hzまたは8000Hzの高音域で 10dB 以上の聴力レベルの左右差を認めた症例では，再発が有意に多かった．

メ病の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)外側半規管型 BPPV 症例の外側半規管動眼反射の利得および後半規管型BPPV症例の垂直半規管動眼反射の利得は健常人と差を認めなかった．外側半規管型 BPPV 症例において，方向交代性上向性眼振を認める症例では低周波数の患側向き回転による利得が患側向き回転による利得と比し有意に低下した．しかし，方向交代性下向性眼振を認める症例では差を認めなかった．

後半規管型BPPV症例では，Epley法による治療群が無治療群に比べ，有意に早く眼振が消失した．しかし，外側半規管型BPPV症例では，Lempert法による差を認めなかった．

方法交代性下向性眼振を示した外側半規管型BPPV症例は後半規管型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，半規管型 BPPV 症例も外側半規管型 BPPV 症例も，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)カロリックテストによるめまい発作誘発ではストレス関連遺伝子の発現変化は認められなかったことから，めまいそのものによるストレスでは，ストレス関連遺伝子の発現は変化しないものと考えられた．メ病患者にて病期とストレス関連遺伝子の発現変化を評価すると，めまい発作期にはストレス関連遺伝子の発現変化が認められ，非発作期ではストレス関連遺伝子の発現変化は認められなくなった．メ病ではストレスが内リンパ水腫の反復，遷延を引き起こし，内耳の不可逆的病変へと変化していくと考えられている．DNA マイクロアレイによりストレスを評価し，早期のストレス対策を行うことにより，メ病の難治化を予防することができる可能性が示唆された．

メ病の初期症状である急性低音障害型感音難聴では，内リンパ水腫が軽度であっても範囲が蝸牛の頂回転だけでなく基底回転にまで広がっている場合には，再発してメ病に移行しやすい可能性が示唆された．

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)外側半規管型および後半規管型BPPV症例において，健常人と半規管動眼反射の利得に差を認めなかったことから，半規管の器質的な異常はないと考えられた．外側半規管型BPPV症例において，方向交

代性上向性眼振を認める症例はクプラ結石が病態と考えられる．患側向き回転による利得が有意に低下したことから，クプラ結石はクプラの弾性を低下させると考えられた．一方，方向交代性下向性眼振を認める症例は半規管結石が病態と考えられるが，半規管結石は内リンパ液の粘稠度に影響を与えないと考えられた．

後半規管型 BPPV 患者と方向交代性下行性眼振を呈した外側半規管型BPPV患者に対して，浮遊耳石置換法で治療した場合と，浮遊耳石置換法を行わなかった場合の眼振の消失過程を経時的に観察したところ，後半規管型 BPPV 症例では，Epley 法による治療群が無治療群に比べ，有意に早く眼振が消失した．すなわち，Epley 法は眼振の消失を促進できると考えられた．一方，外側半規管型 BPPV 症例では，Lempert 法による差を認めなかった．外側半規管型 BPPV は，無治療群でも早期に眼振が消失するため，Lempert 法による効果が明らかではなかったももと考えられた．

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)ストレス解析用 DNA マイクロアレイは，メ病のストレスを客観的かつ定量的に評価することが可能と考えられた．急性低音障害型感音難聴では，内リンパ水腫の範囲が蝸牛の頂回転だけでなく基底回転にまで広がっている場合には，メ病に移行しやすいと考えられた．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)外側半規管型および後半規管型 BPPV 症例では，半規管の器質的な異常はないと考えられた．しかし，クプラ結石はクプラの弾性を低下させるが，半規管結石は内リンパ液の粘稠度に影響を与えないと考えられた．後半規管型 BPPV に対して，Epley 法は眼振の消失を促進できると考えられた．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) Kitahara K, Nakagawa A, Fukushima M, Horii A, Takeda N, Kubo T: Changes in Fos expression in the rat brainstem after bilateral labyrinthectomy. Acta Otolaryngol 2002; 122: 620-626.
2) Nishiike S, Nakagawa S, Nakagawa A, Uno A, Tonoike M, Takeda N, Kubo T: Magnetic cortical responses evoked by visual linear forward acceleration. NeuroReport 2002; 13: 1805-1808.
3) Imai T, Takeda N, Uno A, Morita M, Koizuka I, Kubo T: Three-dimentional eye rotation axis analysis of benign paroxysmal positional nystagmus. ORL 2002; 64: 417-423.
4) Yamamoto K, Matsunaga S, Matui M, Takeda N, Yamatodani A: Pica in mice as a new model for the study of emesis. Meth Find Exp Clin Pharmacol 2002; 24: 135-138.
5) Yamamoto K, Takeda N, Yamatodani A: Establishiment of an animal model for radiation-induced vomiting in rats using pica. J Radiat Res 2002; 43: 135-141.
6) 北原 糺，堀井 新，三代康雄，福嶋宗久，近藤千雅，奥村新一，武田憲昭，久保 武：内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術と血中内耳関連ホルモン動態．日耳鼻 2002; 105: 557-563.
7) 北原 糺，中川あや，福島宗久，堀井新，奥村新一，武田憲昭，久保 武：Bechtrew's 現象と中枢前庭神経回路．頭頚部自律神経 2002; 16: 43-46.
8) 戸田直紀，中村克彦，東貴弘，宮崎かつし，武田憲昭：Ramsay Hunt 症候群におけるめまいと難聴の長期予後．Facial N. Res. Jpn. 2002; 22: 123-125.
9) 武田憲昭：抗めまい薬の使い方と薬物治療のエビデンス．Medicina 2002; 39: 1002-1003.
10) 武田憲昭：宇宙医学のミニレビューと宇宙酔い．

四国医誌 2002; 58: 284-288.
11) 武田憲昭:めまい手術のリスクマネジメント. 頭頸部外科 2002; 12: 53-56
12) Akiduki H, Nishiike S, Watanabe H, Matsuoka K, Kubo T, Takeda N: Visual-vestibular conflict induced by virtual reality in humans. Neurosci. Lett. 2003; 340: 197-200.
13) Nakagawa A, Uno A, Horii A, Kitahara T, Kawamoto M, Uno Y. Fukushima M, Nishiike S. Takeda N and Kubo T: Fos expression in the amygdala by hypergravity and its relation to motion sickenss. Brain Res. 2003; 986: 114-123.
14) 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,.
15) Kitahara T, Kondoh K, Morihana T, Okumura S, Horii A, Takeda N, Kubo Y: Steroid effects on vestibular compensation in humans. Neurol Res 2003; 25: 281-291.
16) Naoi K, Nakamae K, Fujioka H, Imai T, Sekine K, Takeda N and Kubo T: Three-dimensional eye movement simulator extracting instantaneous eye movement rotation axes and innervations for eye muscle. IEICE TRANS. INF. & SYST. 2003; E86-D: 1-9.
17) 戸田直紀, 中村克彦, 東 貴弘, 宮崎かつし, 武田憲昭:ハント症候群の難聴とめまいの長期予後. 耳鼻臨床 2003; 96: 405-409.
18) 高石 司, 阿部真琴, 武田憲昭:ムンプス不顕感染によりめまい, 難聴をきたした3歳児の症例. Equilibrium Res. 2003; 62: 199-204.
19) 辻美由起, 西池季隆, 武田憲昭:耳閉感と内リンパ水腫. Equilibrium Res. 2003; 62: 569-574.
20) 西池季隆, 中川誠司, 渡辺 洋, 山口雅彦, 外池光雄, 武田憲昭, 中川あや, 久保 武: Optical flow の脳内処理過程. 頭頸部自律神経 2003; 17: 10-12.
21) 武田憲昭, 関根和教:回転検査. 耳喉頭頸 2003; 75: 145-151.
22) 武田憲昭:耳鼻咽喉科領域におけるめまい. カレントテラピー 2003; 21: 1027-1030.
23) 武田憲昭:メ病. 耳鼻咽喉科薬物治療マニュアル, 神崎仁, 小川郁, 編, 金原出版, 2003; pp. 168-170.
24) 武田憲昭:めまい:耳鼻科的立場から. ダイナミックメディシン, 第1巻, 下条文武, 齋藤 康, 編, 西村書店, 2003; pp. 3.92-3.93.
25) Sekine K, Imai T, Nakamae K, Miura K, Fujioka H and Takeda N: Dynamics of vestibulo-ocular reflex in patinets with horizontal semicircular canal variant of benignparoxysmal positionla vertigo. Acta Otolaryngol. 2004; 124: 587-594.
26) Sawada K, Ando M, Sakata-haga H, Sun XZ, Jeong YG, Hisano S, Takeda N and Fukui Y: Abnornal expression of tyrosine hydroxylase not accompanied by phosphorylation at serine 40 in cerebellar Purkinje cells of ataxic mutant mice, rollimg mouse Nagoya and dilute-lethal. Cong. Anomal. 2004; 44: 46-50.
27) 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.
28) Sekine K, Imai T, Morita M, Nakamae K, Miura K, Fujioka H, Kubo Y andTakeda N: Vertical canal function in normal subjects and patinets with benign paroxysmal positional vertigo. Acta Otolaryngol. 2004, 124: 1046-1052.
29) 北原 糺, 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.
30) 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.
31) 関根和教, 武田憲昭:書字検査. JOHNS 2004; 20: 351-354.
32) 武田憲昭:空間識と神経伝達物質. Equilibrium Res. 2004; 63: 1-7.
33) 武田憲昭:めまい・ふらつきの治療. JOHNS

2004; 20: 1512-1514.
34) 北原 糺, 武田憲昭:聴覚. 分子脳・神経機能解剖学, 遠山正弥, 編, 金芳堂, 2004; pp. 385-400.
35) 北原 糺, 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.
36) 武田憲昭:急性低音障害型感音難聴とメ病の関係. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科クリニカルトレンド Part 4, 野村恭也, 本庄 巌, 小松崎篤編, 中山書店, 2004; pp. 58-60.
37) 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.
38) Imai T, Sekine K, Hatori K, Takeda N, Koizuka I, Nakamae K, Miura K, Fujioka H and Kubo T: Comparing the accuracy of videl-oculograph (VOG) and sclera search coil system in human in vivo eye movement analysis. Auris Nasus Larynx, 2005, in press.
39) Imai T, Ito M, Takeda N, Uno A, Matsunaga T, Sekine K andKubo T: Natural course in remission of positional vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. J. Neurol., 2005, in press.

2. 学会発表

1) 関根和教, 今井貴夫, 守田雅弘, 武田憲昭: BPPV 症例の垂直半規管機能 3 次元主軸解析. 第 103 回日本耳鼻咽喉科学会, 2002. 5.
2) 今井貴夫, 関根和教, 武田憲昭, 肥塚 泉, 伊東真人, 久保武:偏中心性振子様回転刺激を用いた新しい耳石器機能評価の試み. 第 103 回日本耳鼻咽喉科学会, 2002. 5.
3) 近藤千雅, 北原 糺, 西村 洋, 森鼻哲生, 奥村新一, 武田憲昭, 三代康雄, 堀井 新, 福嶋宗久, 久保 武:難治性メ病に対する治療法の選択. 第 103 回日本耳鼻咽喉科学会, 2002. 5, 東京
4) Kitahara T, Horii A, Takeda N, Kubo T: Cerecellar control of the vestibular system: a Pharmacological study. 22th Barany Society Meeting, Seatle, USA, 2002.
5) Morita M, Imai T, Kitahara T, Nishiike S, Horii A, Uno A, Sekine K, Doi K, Takeda N, Kubo T: A nobel treatment modality with reference to Eustachian tube function in Meniere's disease patients. 22th Barany Society Meeting, Seatle, USA, 2002.
6) Sekine K, Imai T, Morita M, Koizuka I, Naoe K, Nakamae K, Miura K, Fujioka H, Kubo T, Takeda N: Vertical canal function in normal subjects and patients with benign paroxysmal positional vertigo. 22th Barany Society Meeting, Seatle, USA, 2002.
7) Imai T, Sekine K, Takeda N, Koizuka I, Naoe K, Nakamae K, Fujioka H, Ito M, Kubo T: New otolith functional test using eccentric center rotation. 22th Barany Society Meeting, Seatle, USA, 2002.
8) Nakagawa A, Uno A, Horii A, Kitahara T, Takeda N, Kubo T: Fos induction in the amygdala ny hypergravity and its relation to motion sickness in rats. 22th Barany Society Meeting, Seatle, USA, 2002.
9) Nakagaw S, Watanabe H, Yamaguchi M, Nishiike S, Tonoike M, Takeda N, Kubo T: Measurement of cortical magnetic responses to visual-induced apparent self-motion perception. 22th Barany Society Meeting, Seatle, USA, 2002.
10) 今井貴夫, 関根和教, 服部康介, 武田憲昭, 肥塚 泉, 久保 武:眼球運動解析での Video-oculography (VOG) とサーチコイルシステムの比較. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002. 10.
11) 西池季隆, 中川誠司, 渡辺 洋, 坂田義治, 外池光雄, 武田憲昭, 久保 武:Optical flow により誘発される脳磁界反応. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002. 10.
12) 秋月裕則, 西池季隆, 渡辺 洋, 松岡克典, 久保 武, 武田憲昭:VR による能動・受動視覚刺激を用いた動揺病研究. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002. 10.
13) 関根和教, 今井貴夫, 守田雅弘, 武田憲昭: BPPV 症例の垂直半規管機能3次元主軸解析. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002. 10.
14) 中上亜紀, 関根和教, 今井貴夫, 武田憲昭:方

向交代性頭位めまい症における回転検査の検討. 第61回日本めまい平衡医学会, 2002. 10.
15) Ando M, Sawada K., Sakata H, Takeda N, Fukui H: Increased corticotoropin-releasing factor immunostaining in mossy fiber terminals in apposition to unipolar brush cells in the cerebellum of rolling mouse Nagoya. The 26th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2003. 7.
16) Sekine K, Imai T, Nakamae K, Miura K, Fujioka H, Takeda N: Dynamics of vestibular ocular reflex in patinets with cupulolithiasis and canalolithiasis. The 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2003. 11.
17) 安藤正裕, 武田憲昭, 澤田和彦, 福井義浩:ローリングマウス前庭小脳 unipolar brush cell に投射するCRF陽性苔状線維終末. 第60回日本耳鼻咽喉科学界徳島県地方部会. 2003. 3.
18) 武田憲昭:全身疾患とめまい・平衡障害. 教育セミナー「全身疾患と耳鼻咽喉科」, 第104回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2003. 5.
19) 今井貴夫, 伊東真人, 和泉憲政, 細川清人, 松永 喬, 武田憲昭:当科における良性発作性頭位めまい症の検討. 第104回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2003. 5.
20) 関根和教, 今井貴夫, 武田憲昭:外側半規管BPPV症例の外側半規管動特性の検討. 第104回日本耳鼻咽喉科学会総会. 2003. 5.
21) 佐藤孝宣, 武市美香, 中上亜紀, 高岡 司, 上枝仁美, 関根和教, 安藤正裕, 武田憲昭:若年者に発症したワレンベルグ症候群の1例. 第29回四国四県地方部会連合学会. 2003. 6.
22) 秋月裕則, 西池季隆, 大山晴三, 渡邊 洋, 松岡克典, 久保 武, 武田憲昭:Virtual Reality による動揺病研究. 第29回四国四県地方部会連合学会. 2003. 6.
23) 安藤正裕, 澤田和彦, 坂田ひろみ, 福井義浩, 武田憲昭:ローリングマウス前庭小脳における unipolar brush cell の分布と Corticotropin releaseing factor の動態. 第21回頭頸部自律神経研究会. 2003. 8.
24) 安藤正裕, 澤田和彦, 坂田ひろみ, 福井義浩, 武田憲昭:ローリングマウス前庭小脳における UBC の分布と CRF の動態:免疫組織学的研究. 第62回日本めまい平衡医学会. 2003. 11.
25) 大山晴三, 西池季隆, 渡邊 洋, 松岡克典, 久保 武, 秋月裕則, 武田憲昭:Virtual Reality (VR)により引き起こされた動揺病における自律神経反応の検討. 第62回日本めまい平衡医学会. 2003. 11.
26) 関根和教, 秋月裕則, 武田憲昭:当科めまい外来における最近のめまい統計. 第62回日本めまい平衡医学会. 2003. 11.
27) 近藤英司, 関根和教, 武田憲昭:良性発作性頭位めまい症の臨床統計. 第62回日本めまい平衡医学会. 2003. 11.
28) 今井貴夫, 伊東真人, 細川清人, 松永 喬, 武田憲昭, 久保 武:当科における良性発作性頭位めまい症の検討. 第62回日本めまい平衡医学会. 2003. 11.
29) 高石 司, 武田憲昭:BPPV の患側と原因頭位. 第62回日本めまい平衡医学会. 2003. 11.
30) 関根和教, 六反一仁, 武田憲昭:ストレス解析用 DNA チップを用いたメ病患者のストレス評価. 第62回日本めまい平衡医学会. 2003. 11.
31) 中上亜紀, 関根和教, 武田憲昭:回転性めまいで発症した若年性 Walleberg Syndrome の2症例. 第62回日本めまい平衡医学会. 2003. 11.
32) 近藤英司, 関根和教, 佐藤孝宣, 上枝仁美, 北村嘉章, 秋月裕則, 田村公一, 武田憲昭:当科における良性発作性頭位めまい症の臨床統計. 第29回中国四国地方部会連合学会. 2003. 12.
33) 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, France, 2004.7.
34) Imai T, Ito M, Takeda N, Matsunaga T and Kubo T: Benign paroxysmal positional vertigo affects toth the horizontal and posterior semicircular canal simultaneously: combination of P-BPPV and H-BPPV. 23rd Barany Society Meeting, Paris, France, 2004. 7.
35) 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, France, 2004. 7.

36) 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, France, 2004. 7.

37) 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, France, 2004. 7.

38) 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.

39) 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.

40) 堀井 新, 三谷健二, 北原 糺, 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.

41) 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.

42) 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.

43) 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.

44) 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.

45) 上枝仁美, 関根和教, 佐藤 豪, 武田憲昭:メ病の長期の聴力変化. 第 63 回日本めまい平衡医学会, 2004. 11.

46) 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.

47) 西池季隆, 北原 糺, 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.

48) 北原 糺, 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.

49) 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, 高崎, 平成 16 年 11 月.

50) 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変化. 第 63 回日本めまい平衡医学会, 高崎, 平成 16 年 11 月.

51) 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.

52) 佐藤 豪, 関根和教, 今井貴夫, 伊東真人, 武田憲昭:水平半金型 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.

53) 小野晃代, 関根和教, 佐藤 豪, 秋月裕則, 武田憲昭:エアーカロ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
(予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総合研究報告書

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 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．本研究の目的は，このような内耳病態に有効な薬剤のエビデンスを得ること，内耳局所治療法を確立することである．エビデンスを得たい薬剤として，近年注目を集めている脳梗塞急性期に用いられる抗酸化剤であるエダラボンに注目した．そして，この目的を達成するために，従来確立している動物モデルを用いると同時に，新たに適した動物モデルの作成，あわせて動物モデルの前庭機能評価法の開発に取り組んだ．

ストレプトマイシン局所投与により末梢前庭障害モデルを作成した．エダラボンの局所投与(経正円窓)は全身投与に比べ，有意に障害後の自発眼振を抑制し，また頭部偏奇角度を減じた．

グルタミン酸レセプターのアゴニストの一つである AMPA を用いて可逆性の末梢前庭部分障害モデルを作成した．本モデルは組織学的には虚血に類似した変化を呈し，障害後24時間にはハイドロキシラジカルの代謝産物が著明に同定された．さらに，エダラボンの局所投与はハイ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．

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た．前庭眼反射，前庭頚反射は末梢前庭入力再開通後，徐々に回復した．また末梢前庭器は組織学的には正常形態を保っていた．末梢前庭系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ところ，前庭入力再開通後に 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．

動物モデルの前庭頚反射を解析するために独自のシステムを開発し，そ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)アミノグリコシド系薬剤の前庭障害に対するエダラボンの効果を，全身投与，局所投与で比較する．

2)グルタミン酸神経毒による前庭障害モデルを作成し，このモデルに対す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．

3)TTX を用いて一過性両側前庭入力遮断モデルを作成し，このモデルの前庭機能の変化を観察すると共に，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．

4)モルモットの前庭頚反射解析システムを開発して，この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，浸透圧ポンプを用いて 30%ストレプトマイシンを 0.5 μl/h で 24 時間注入した．同日より 1 週間，1日1回エダラボン (3 mg/kg)を腹腔内投与した群，同量の生食を腹腔内投与した群と，手術時閉創前にエダラボン (3 mg/ml)をゼルフォームに浸して正円窓膜上に留置した群の 3 群を作成した．術後の自発眼振，頭部偏倚を経時的に観察した．

2)モルモットの右側蝸牛基底回転鼓室階に小孔を作成し，同部より，シリンジポンプを用いて，10 mM AMPA 注入群，10 mM AMPA + 10 mM あるいは 20 mM CNQX 注入群，人工外リンパ注入群(コントロール)を作成した．術後の自発眼振数を経時的に観察した．また，1週間後に温度眼振検査を行った．

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．

3)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0.5μl/hで7日間注入した．注入中，注入中止後の行動，前庭眼反射，前庭頸反射を経時的に観察した．観察後，組織を摘出して組織学的に形態を観察した．また，前庭系の遠心性神経伝達物質であるCGRPを免疫染色して，末梢前庭での分布の変化をコントロールと比較検討した．

4)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，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)ストレプトマイシンによる前庭障害に対し，エダラボン全身投与群と生食投与群では，自発眼振，頭部偏倚には差を認めなかった．しかし，エダラボン局所投与群は，全身投与群に比べて，術後6時間から24時間での自発眼振数が有意に少なかった．また術後6時間での頭部偏倚角も有意に小さかった．

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．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．

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時間でのハイ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．

3)TTX投与により，前庭眼反射，前庭頸反射は消失するが，投与中止後，前庭眼反射は120時間以内，前庭頸反射はややそれよりも早く回復した．1週間のTTX投与では，末梢前庭の形態にはほとんど影響を認めなかった．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．

4)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，入力再開通後徐々に回復してくる過程がとらえられた．

D. 考察

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

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

3)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できることがわかった．行動学的にもその影響は可逆的であった．また，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変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．

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

2)AMPAによる虚血類似の一過性末梢前庭部分障害モデルを作成した．本モデルを用いて，虚血性前

庭障害に対するエダラボン早期局所投与法が有効性が示唆された.
3)TTXを用いた一過性前庭入力遮断モデルを作成した. 本モデルを用いて, 末梢入力再開通後の中枢の可塑的変化をとらえることができた.
4)モルモット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) 橋本 誠, 山下裕司. 臨床講義ーメニエール病とストレス. 臨床と研究, 2002; 79: 128-131.
2) 山下裕司. トピックス めまいの治療薬 2. 経中耳薬物投与. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 2002; 74: 101-105.
3) 堀池 修, 池田卓生, 下郡博明, 菅原一真, 橋本 誠, 奥田 剛, 山下裕司. モルモット眼球運動画像解析法の開発. Equilibrium Res, 2002; 61: 28-33.
4) 菅原一真, 下郡博明, 奥田 剛, 山下裕司. ATP内耳直接投与の音響障害に対する効果. 頭頸部自律神経, 2002; 16: 8-10.
5) 山下裕司. 内耳への薬物輸送システムによる治療への応用. Equilibrium Res, 2002; 61: 104-108.
6) 池田卓生, 橋本 誠, 堀池 修, 山下裕司. NIH Imageを用いた簡易眼球運動画像解析法—三次元解析と回転軸解析についてー. Equilibrium Res, 2002; 61: 90-96.
7) 堀池 修, 池田卓生, 橋本 誠, 山崎愛語, 山下裕司. 座位での頭振りを施行させた外側半規管型(クプラ結石症)頭位めまい症. Equilibrium Res, 2002; 61: 172-179.
8) 山下裕司. 不安とめまい・耳鳴. 耳鼻臨床, 2002; 95: 1194-1195.
9) 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
10) 奥田 剛, 菅原一真, 竹本 剛, 下郡博明, 山下裕司. ゲンタマイシン内耳障害における caspase inhibitor 直接投与の効果. 頭頸部自律神経, 2003; 17: 40-42.
11) 竹本 剛, 菅原一真, 奥田 剛, 下郡博明, 山下裕司. 音響障害における抗酸化剤エダラボン直接投与の保護効果. 頭頸部自律神経, 2003; 17: 43-46.
12) Sugahara K, Inouye 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.
13) 橋本 誠, 堀池 修, 菅原一真, 池田卓生, 山下裕司. 不安とめまい感あるいは耳鳴との関連ーSTAIを指標にしてー. 耳鼻臨床, 2003; 96: 765-770.
14) 菅原一真, 山下裕司, 橋本 誠, 堀池 修, 奥田 剛, 竹本 剛, 高橋正紘. めまいとストレスの関連についてーインターネットを用いた アンケート調査ー. 日本耳鼻咽喉科学会, 2003; 106: 866-871.
15) 竹本 剛, 下郡博明, 山下裕司. めまい, 難聴が短期間に反復したハント症候群の 1 例. Equilibrium Res, 2003; 62: 322-325.
16) 山下裕司. めまい・耳鳴のストレス緩和療法ーSTAIを指標としてー. 綜合臨床, 2003; 52: 3333-3336.
17) 池田卓生. 日常外来での画像作成・記録 眼振記録. JOHNS, 2003; 19: 1706-1710.
18) Okuda T, Sugahara K, Shimogori H, Yamashita H. Inner ear changes with intracochlear gentamicin administration in guinea pigs. Laryngoscope, 2004; 114: 694-697.
19) Takemoto T, Sugahara K, Okuda T, Shimogori H, Yamashita H. The clinical free radical scavenger, edaravone, protects cochlear hair cells from acoustic trauma. Eur J Pharmacol, 2004; 487: 113-116.
20) 山下裕司. 7. 内耳内薬剤投与術 2) 鼓室内投与法(編集)飯沼壽孝, 木田亮紀, 小林俊光, 久育男, 森山 寛: イラスト手術手技のコツ. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 耳・鼻編 株式会社 東京

医学社 東京 2003: 217-218.
21) 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.
22) 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.
23) 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.
24) Horiike O, Shimogori H, Yamashita H: Effect of edaravone on streptomycin-induced vestibulotoxicity in the guinea pig. The Laryngoscope, 2004; 114: 1630-1632.
25) 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.

2 学会発表

1) 山下裕司. 薬物輸送システムによる内耳再生医療. 第1回日本再生医療学会, 2002. 4.
2) 下郡博明, 菅原一真, 堀池修, 奥田剛, 山下裕司. AMPA 急速投与による実験的可逆性末梢前庭障害. 第 103 回日本耳鼻咽喉科学会, 2002. 5.
3) 橋本誠, 池田卓生, 堀池修, 山下裕司. NIH Image を用いた簡易眼球運動三次元画像解析法. 第 103 回日本耳鼻咽喉科学会, 2002. 5.
4) 菅原一真, 中井彰,下郡博明, 山下裕司. 内耳における熱ショック応答. 第103回日本耳鼻咽喉科学会, 2002. 5.
5) 堀池修, 池田卓生, 下郡博明, 山下裕司. モルモット用眼球運動画像解析法の開発(第2報). 第 103 回日本耳鼻咽喉科学会, 2002. 5.
6) 奥田剛, 菅原一真,下郡博明, 竹本剛, 山下裕司. 内耳への薬物輸送システムの有用性の検証ー動物モデルを用いてー. 第103回日本耳鼻咽喉科学会, 2002. 5.
7) 橋本誠, 堀池修, 菅原一真, 山下裕司. STAI を指標にしためまい・耳鳴と不安との関連について. 第 64 回耳鼻咽喉科臨床学会, 2002. 6.
8) 奥田剛, 橋本誠, 堀池修, 山下裕司. メニエール病に対するステロイド鼓室内投与の長期観察. 第 64 回耳鼻咽喉科臨床学会, 2002. 6.
9) 奥田剛, 菅原一真, 竹本剛, 下郡博明, 山下裕司. ゲンタマイシン内耳障害における Caspase inhibitor 直接投与の効果. 第 20 回頭頸部自律神経研究会, 2002. 8.
10) 竹本剛, 菅原一真, 奥田剛, 下郡博明, 山下裕司. 音響障害に対する抗酸化剤エダラボン直接投与の保護効果. 第 20 回頭頸部自律神経研究会, 2002. 8.
11) Yamashita H, Sugahara K, Shimogori H. The effect of intracochlear drug administration against the acoustic trauma. The 39th Inner Ear Biology, 2002. 9.
12) Shimogori H, Horiike O, Ikeda T, Yamashita H. Long-term effect of intracochlear administration of betamethasone on peripheral vestibular disorder in the guinea pig. The 39th Inner Ear Biology, 2002. 9.
13) 下郡博明, 奥田剛, 菅原一真, 山下裕司. AMPA 微量注入による可逆性末梢前庭障害モデルの作成. 第 12 回日本耳科学会, 2002. 10.
14) 竹本剛, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司. 音響障害におけるエダラボンの内耳保護効果. 第 12 回日本耳科学会, 2002. 10.
15) 奥田剛, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司. ゲンタマイシン蝸牛障害に対する zVAD の保護効果. 第 12 回日本耳科学会, 2002. 10.
16) 菅原一真, 中井彰, 山下裕司. 熱ショック応答の内耳感覚細胞に対する保護効果について. 第 12 回日本耳科学会, 2002. 10.
17) 奥田剛, 橋本誠, 堀池修, 池田卓生, 山下裕司. 内リンパ水腫症例に対するステロイド鼓室内投与の長期観察. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002. 10.
18) 堀池修, 下郡博明, 池田卓生, 山下裕司. エダラボンによるアミノグリコシド前庭障害の抑制効果. 第 61 回日本めまい平衡医学会, 2002. 10.
19) 橋本誠, 堀池修, 菅原一真, 池田卓生, 山下裕司. STAI を指標としためまい・耳鳴と不安との関

連. 第61回日本めまい平衡医学会, 2002. 10.
20) 下郡博明, 奥田剛, 竹本剛, 堀池修, 菅原一真, 山下裕司. AMPA微量注入による末梢前庭障害に対するエダラボンの効果. 第61回日本めまい平衡医学会, 2002. 10.
21) 池田卓生, 堀池修, 橋本誠, 綿貫浩一, 山下裕司. 当科におけるBPPV症例の眼球運動画像解析結果とEpley法の効果の比較. 第61回日本めまい平衡医学会, 2002. 10.
22) 原浩貴, 下郡博明, 池田卓生, 菅原一真, 堀池修, 奥田剛, 竹本剛, 山下裕司. テトロドトキシンを用いた一過性前庭入力遮断モデル動物作成の試み. 第61回日本めまい平衡医学会, 2002. 10.
23) Sugahara K, Inoue S, Izu H, Katoh Y, Takemoto T, Shimogori H, Nakai A, Yamashita H. Heat shock response regulated HSF1 protects sensory hair cells against acoustic trauma. ARO, 2003. 2.
24) Takemoto T, Sugahara K, Okuda T, Shimogori H, Hara H, Yamashita H. A clinical free radical scavenger, edaravone, protects cochlear hair cells from acoustic trauma. ARO, 2003. 2.
25) Okuda T, Sugahara K, Shimogori H, Hara H, Yamashita H. The effect of the pan-caspase inhibitor in the guinea pig inner ear during intracochlear administration of gentamicin. ARO, 2003. 2.
26) Horiike O, Shimogori H, Ikeda T, Yamashita H. Protective effect of edaravone against streptomycin-induced vestibulotoxicity in the guinea pig. ARO, 2003. 2.
27) Shimogori H, Horiike O, Yamashita H. AMPA-induced vestibular disorder in the guinea pig. ARO, 2003. 2.
28) 下郡博明, 菅原一真, 奥田 剛, 竹本 剛, 山下裕司. AMPAによる末梢前庭障害の病態. 第104回日本耳鼻咽喉科学会, 2003. 5.
29) 堀池 修, 下郡博明, 池田卓生, 山下裕司. エダラボンによるアミノグリコシド前庭障害の抑制効果. 第104回日本耳鼻咽喉科学会, 2003. 5.
30) 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. 第21回頭頸部自律神経研究会, 2003. 8.
31) 竹本 剛, 菅原一真, 田中邦剛, 奥田 剛, 下郡博明, 山下裕司. テプレノンが誘導する内耳熱ショック応答と音響外傷に対する保護効果. 第21回頭頸部自律神経研究会, 2003. 8.
32) 山下裕司. 内耳への直接的薬物治療－基礎と臨床－. 第3回北陸めまい研究会, 2003, 8.
33) 奥田 剛, 菅原一真, 竹本 剛, 下郡博明, 山下裕司. Caspaseによるゲンタマイシン蝸牛障害に対する保護効果. 第13回日本耳科学会, 2003. 10.
34) 竹本 剛, 菅原一真, 田中邦剛, 奥田 剛, 下郡博明, 山下裕司. テプレノンの内耳直接投与による熱ショック応答と保護効果についての検討. 第13回日本耳科学会, 2003. 10.
35) 田中邦剛, 竹本 剛, 奥田 剛, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司. 音響障害におけるエダラボンの投与時期と内耳保護効果についての検討第13回日本耳科学会, 2003. 10.
36) Tanaka K, Shimogori H, Horiike O, Takemoto T, Yamashita H. The effect of antioxidant on the peripheral vestibular disorder induced by streptomycin. The 7th Japan-Taiwan Conference in Otolaryngology, Head and Neck Surgery, 2003. 10.
37) Takemoto T, Sugahara K, Okuda T, Shimogori H, Yamashita H. Intracochlea infusioin of geranylgeranylaceton can protect cochlea hair cells from acoustic trauma. The 7th Japan-Taiwan Conference in Otolaryngology, Head and Neck Surgery, 2003. 10.
38) 山下裕司. Drug delivery systemとめまい治療. 第62回日本めまい平衡医学会, 2003. 11.
39) 田中邦剛, 下郡博明, 奥田 剛, 竹本 剛, 菅原一真, 山下裕司. AMPA末梢前庭障害に対するAMPAレセプターアンタゴニストの影響. 第62回日本めまい平衡医学会, 2003. 11.
40) 原 浩貴, 下郡博明, 池田卓生, 菅原一真, 奥田 剛, 竹本 剛, 山下裕司. テトロドトキシンを用いた一過性前庭入力遮断モデル動物作成の試み－第二報－. 第62回日本めまい平衡医学

会, 2003. 11.

41) 下郡博明, 奥田 剛, 竹本 剛, 田中邦剛, 菅原一真, 山下裕司. AMPA末梢前庭障害に対するエダラボン局所投与時期の検討. 第62回日本めまい平衡医学会, 2003. 11.

42) 奥田 剛, 綿貫浩一, 池田卓生, 山下裕司. 内リンパ水腫症例に対するステロイド鼓室内投与の長期観察(第2報). 第62回日本めまい平衡医学会, 2003. 11.

43) Takemoto T, Sugahara K, Okuda T, Shimogori H, Yamashita H. Attenuation of cochlear damage from noise trauma by geranylgeranylaceton, an inducer of heat shock proteins. ARO, 2004. 2.

44) Shimogori H, Sugahara K, Tanaka K, Okuda T, Takemoto T, Yamashita H. Edaravone protects AMPA-induced vestibular disorder in the guinea pig. ARO, 2004, 2.

45) Tanaka K, Shimogori H, Horiike O, Takemoto T, Yamashita H. The role of edaravone, a free radical scavenger, against the peripheral vestibular disorder induced by streptomycin. ARO, 2004. 2.

46) Okuda T, Sugahara K, Takemoto T, Shimogori H, Yamashita H. Pan-caspase inhibitor and caspase 9 inhibitor alleviate gentamicine-induced cochlear damage in guinea pigs. ARO, 2004. 2.

47) Hara H, Shimogori H, Sugahara K, Okuda T, Takemoto T, Yamashita H. Bilateral tetorodotoxin injection into inner ear makes reversible blockage of VOR in guinea pig. ARO, 2004. 2.

48) 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.

49) 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.

50) 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.

51) 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.

52) 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.

53) 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.

54) 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.

55) 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. 第14回日本耳科学会総会学術講演会, 2004. 10.

56) 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.

57) 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

58) 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.

59) 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.

60) 折田浩志, 下郡博明, 田中邦剛, 竹本 剛, 山

下裕司. エダ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.

61) 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.

62) 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 測定の試み. 第63回日本めまい平衡医学会総会, 2004. 11.

63) 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.

64) 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.

65) 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.

66) Takemoto T, Sugahara K, Tanaka K, Nakai A, Yamasita H. Co-culture of mouse cochlea with cell derived from embryoid bodies. ARO, 2005. 2.

67) 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.

68) 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.

69) Hara H, Shimogori H, Takeno K, Mikuriya T, Yamashita H. Transient elimination of bilateral vestibular functions makes postural changes inguinea pig. ARO, 2005. 2.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

厚生科学研究費補助金(前庭機能異常研究事業)
総合研究報告書

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. メニエール病確実例の有病率，罹患率，発症年齢，職業分布などの基礎的疫学事項についての年次推移を調査した．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，メ病確実例の年次推移を検討した．今回調査の有病率は40/10万人，罹患率は3.1/10万人であった．有病率は従来調査(1994，97，99)に比較して増加傾向を示し，罹患率は著変がなかった．同地区の調査結果はこれまで本邦における調査結果報告より高い有病率を示しており，今回調査はその信頼性を再確認するものであった．また，同地区，富山医薬大および研究班員所属施設調査で，最近の発症年齢の高齢化，職業分布で女性の主婦の割合の低下などの疫学的知見が明らかとなった．

2. 内リンパ水腫が主病因と報告されている低音障害型感音難聴(ALHL)について，メ病への移行および蝸電図所見から，その病因論の妥当性を検定した．

ALHLと低音障害型突発性難聴でメ病確実例に移行する割合は大きな差がなかった．また，蝸電図-SP/APは対照としてメ病確実例と診断された症例群と比較して，ALHL単発・反復型，低音障害型突発性難聴ともに有意に低値を示した．ALHLのうち内リンパ水腫と考えられる症例は少数であり，多数の症例では突発性難聴と同様に種々の病態の関与が考えられた．

3. 三次元画像解析による体平衡の定量的評価法を開発し，前庭機能障害患者の平衡障害の特徴を分析した．代償期の一側前庭機能障害症例におけるMann姿勢評価では，健常被験者に比較して有意に高値の身体各部の大動揺が発現していた．頭部と肩の動揺量は，健常被験者では頭部が肩より高値であるのに対し，一側前庭障害症例では逆の関係であることが確認されるなど従来の方法では不明だった情報の解析が可能となった．

また，この方法で一側前庭障害症例の体平衡障害の特徴を経時的に分析した．発症からの検査時期により特徴的な分析結果が得られ，本分析により前庭代償過程の定量的評価が可能であることを示した．

4. 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．

Ⅰ．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．

II．低音障害型感音難聴(ALHL)のメ病移行と蝸電図所見

A. 研究目的

内リンパ水腫が主病因と報告されている低音障害型感音難聴(ALHL)について，メ病への移行および蝸電図所見から，その病因論の妥当性を検定する．

B. 研究方法

1984年から2003年までに当科を受診した急性感音難聴の症例から，ALHL82名(単発型50名，反復型(蝸牛型メ病：32名)，対照として低音障害型突発性難聴(LTSD)，高音障害型のメ病移行率と内リンパ水腫推定検査としての蝸電図の陽性率を検討した．

C. 研究結果

ALHLおよびLTSDでメ病確実例に移行する割合は大きな差がなかった．また，蝸電図-SP/APはメ病確実例と診断された375例と比較して，ALHL単発・反復，LTSDともに有意に低値を示した．

D. E. 考察と結論

最近，ALHLは内リンパ水腫が主病因であるとの報告がなされ，報告者によっては治療食に浸透圧系利尿剤を使用すべきであるとのコメントを聞くことがある．しかし，実際にメ病への移行率と蝸電図検査の結果を検討した今回の結果では，ALHLのうち内リンパ水腫と考えられる症例は少数であり，多数の症例では突発性難聴と同様に種々の病態が考えられると思われた．

III．三次元画像解析による体平衡の定量的評価

A. 研究の目的

3次元画像解析による体平衡の定量的評価法を開発し，前庭機能障害患者の平衡障害の特徴を研究する．

B. 研究方法

周波数分析(フーリエ変換法)を応用して，頭部，肩，腰の各部の動揺・偏倚角度をハイパスフィルタ処理を行った後に，積分処理を行い身体動揺・偏倚量を定量的に評価した．

C. 研究結果

1) 代償期の一側前庭機能障害症例(CP%＞20)におけるMann姿勢評価では，健常被験者に比較して有意に高値の身体各部の大動揺が確認された．頭部と肩の動揺量は，健常被験者では頭部が肩より高値であるのに対し，一側前庭障害症例では逆の関係であることがいずれも統計的に有意に確認された．

2) 上記分析法を利用し，一側前庭障害例の体平衡障害の経時的変化を検討した．発症後長期経過の症例では経時的変化が殆どみられず，発症後2週程度の症例では上記1)に示したような典型的な障害型を示してながら経過とともに動揺が軽減し，発症後4日の短期例では急性期から代償期に至る特徴的な変化が観察された．

D. E. 考察と結論

三次元画像解析による体平衡の定量的評価法を開発した．本方法により，身体動揺・偏倚の立体的な定量評価が可能となり，従来の分析では評価できな

かった前庭障害症例の体平衡障害の特徴と前庭代償過程を詳細に分析できることが確認された.

Ⅳ. 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) 渡辺行雄:めまい.「耳鼻咽喉科診療プラクティス9, 小児の耳鼻咽喉科診療」川城信子編, 2002; 63-66.
2) Yasuda K, Fushiki H, Wada R, Watanabe Y: Spatial orientation of postrotatory nystagmus during static roll tilt in cats. J Vestib Res 2002;12,15-23.
3) 麻生 伸, 木村 寛, 十二町真樹子, 山本森弘, 藤坂実千郎, 武田精一, 渡辺行雄:メニエール病へ移行した急性低音障害型感音難聴の特徴. Audiology Japan 2002; 45, 155-160.
4) 伏木宏彰, 渡辺行雄:視覚誘発性自己回転感における周辺視野の重要性. Equilibrium Res. 2002; 61, 165-171.
5) 渡辺行雄, 将積日出夫, 武田精一:直線加速度刺激負荷VEMP実験のコンピュータシステム. 耳鼻咽喉科展望2002; 125.
6) Yasuda K, Fushiki H, Maruyama M, Watanabe Y: The effect of pitch tilt on postrotatory nystagmus in cats. Brain Res 2003; 991,65-70.
7) Yasumura S, Aso S, Fujisaka M, Watanabe Y: Cochlear implantation in a patient with Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode syndrome. Acta Otolaryngol (Stockh) 2003; 123, 55-58.
8) 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.
9) 將積日出夫:中耳加圧療法. Equilibrium Res. 2003;62:121-124.
10) 伏木宏彰:小脳小節とジャイロ効果について. Equilibrium Res. 2003;62:139-140.
11) 浅井正嗣:3次元動作解析による体平衡評価. Equilibrium Res. 2003;62:245-250.
12) 將積日出夫, 渡辺行雄, 丸山元祥, 本島ひとみ, 十二町真樹子他:中耳加圧療法による重症メニエール病の治療経験. 日本耳鼻咽喉科学会会報2003;106:880-883.
13) 安村佐都紀, 將積日出夫, 上田直子, 渡辺行雄:エアーカロリック検査施行時の自律神経症状の検討. 頭頚部自律神経2003;17:56-58.
14) 安村佐都紀, 將積日出夫, 渡辺行雄:温度刺激検査時の自律神経症状と対策ー嘔気症状とその

要因－. Equiliblium Res. 2003;62:555-562.
15) 渡辺行雄, 武田精一:学内LANを利用した平衡機能検査記録保存システム. 耳鼻咽喉科展望 2003;46:162-164.
16) Fushiki H, Yasuda K, Maruyama M, Watanabe Y: Effects of head tilt on the direction of vertical postrotatory nystagmus in cats. Brain Res. 2004; 1015:202-206.
17) 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.
18) 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.
19) 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.
20) 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.
21) 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: 2004; 23-26, 全日本病院出版会, 東京.

2. 学会報告

1) 渡辺行雄, 將積日出夫, 浅井正嗣, 安村佐都紀:平衡機能検査の記録保存システム. 第104回日本耳鼻咽喉科学会, 2003, 5, 東京.
2) 麻生 伸, 十二町真樹子, 藤坂実千郎, 高倉大匡, 石川亜紀, 渡辺行雄:当科におけるABR無反応小児の追跡調査. 第104回日本耳鼻咽喉科学会, 2003, 5, 東京.
3) 將積日出夫, 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回日本耳鼻咽喉科学会, 2003, 5, 東京.
4) 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回日本耳鼻咽喉科学会, 2003, 5, 東京.
5) 安村佐都紀, 赤荻勝一, 丸山元祥, 將積日出夫, 石川美幸, 渡辺行雄:鼻腔原発のEwing肉腫. 第104回日本耳鼻咽喉科学会, 2003, 5, 東京.
6) 伏木宏彰, 安田恵子, 渡辺行雄:ネコ垂直性回転後眼振に対する頭位の影響. 第104回日本耳鼻咽喉科学会, 2003, 5, 東京.
7) 小林健二, 浅井正嗣, 伏木宏彰, 渡辺行雄:ビ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.
8) 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.
9) 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.
10) 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.
11) 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)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

資　　料

A COMPARATIVE STUDY OF THE DAILY LIFESTYLE OF MENIERE'S DISEASE PATIENTS AND CONTROLS

Running Title: Lifestyle Study of Ménière's Disease Patients

JUNICHI ONUKI, MD
MASAHIRO TAKAHASHI, MD
KYOKO ODAGIRI, MD
RYOKO WADA, MD
RIRIKO SATO, MD

Department of Otolaryngology
Tokai University School of Medicine
Boseidai, Isehara, Kanagawa
259-1193 Japan

This study was supported by
Health and Labor Sciences Research Grants in Japan
(Research on Measures for Intractable Diseases)

Reprint requests to
Masahiro Takahashi, MD, Department of Otolaryngology
Tokai University School of Medicine
Boseidai, Isehara, Kanagawa
259-1193 Japan

Corresponding author:
Masahiro Takahashi, MD, Department of Otolaryngology
Tokai University School of Medicine
Boseidai, Isehara, Kanagawa
259-1193 Japan
Tel: 0463-93-1121
Fax: 0463-94-1611
e-mail: takamasa@is.icc.u-tokai.ac.jp