

善：5/25，軽度改善：0/25，不変：4/25，悪化 0/25
であり，聴力は改善：12/27，不変：14/27，悪化
1/27，耳鳴は改善：17/27，不変：10/27，悪化：
0/19，能力低下は改善：18/25，不変：7/25，悪化：
0/25であった。また，突発性難聴の治療効果につ
いてレバミピドの有無で検討した結果，レバミピ
ド併用群では治癒 70%，著明改善以上 75%，レバ
ミピドを併用しなかった群では治癒 50%，著明改
善以上 69%とレバミピド併用群による治癒率の向
上が認められた。また，老人性難聴において治療
効果が認められた症例のうち抗酸化剤の内服中止
により難聴が悪化し，再開により再び聴力の改善
した症例が認められた。

②聴力障害に対する効果

抗酸化剤による難聴の治療成績は老人性難聴で
は 125, 250, 500, 8000Hz で有意の聴力改善が
認められ，抗酸化剤投与前のオーディオグラムと投
与後のオーディオグラムを各周波数別に比較し，
10dB 以上の改善があったものを改善，10~-10dB
を不変，10dB 以上悪化したものを悪化，とす
ると改善率は 125Hz で 40%，250Hz で 37%，500Hz
で 34%，1kHz で 26%，2kHz で 6%，4kHz で 26%，
8kHz で 46%であった。シスプラチン難聴では 125,
250, 500, 8000Hz で有意の聴力改善が認められ，
改善率は 125Hz で 69%，250Hz で 54%，500Hz
で 54%，1kHz で 31%，2kHz で 31%，4kHz で
23%，8kHz で 46%であった。メニエール病では
125, 250, 500, 1000, 2000Hz で有意の聴力改
善が認められ，改善率は 125Hz で 62%，250Hz
で 59%，500Hz で 59%，1kHz で 45%，2kHz で
28%，4kHz で 26%，8kHz で 28%であった。

③抗酸化剤の種類，使用方法

抗酸化剤の種類，組み合わせによる聴力の改善
効果を検討したところ，レバミピド単独では聴力
改善は平均 5.7dB，レバミピド+ビタミン C では
9.3dB，レバミピド+グルタチオンでは 17.3dB，
レバミピド+ビタミン C+グルタチオンでは
11.6dB とレバミピド単独よりも複数の薬剤を組
み合わせた例で聴力改善が高い傾向があった。

α -lipoic acid 投与例は 29 歳女性，ステロイド依
存性感音難聴症例で左耳に高音漸減型の感音難聴

を有しておりステロイド鼓室内注入などにより難
聴は軽減していたが妊娠，出産を契機に再び聴力
が悪化，今度はステロイドに反応せず，レバミピ
ド，ビタミン C などの抗酸化剤にても聴力の改善
を認められなかったため，患者の同意を得て
 α -lipoic acid 600mg/日を投与開始，17 週後には
聴力は平均 10.7dB の改善を示した。

D. 考察

これまでの研究から内耳で TRPV1 はコルチ器
感覚細胞，支持細胞，蝸牛神経節，前庭神経節に
存在することが報告されている。今回の検討では
TRPV1 は前庭感覚細胞，コルチ器有毛細胞，蝸
牛神経節，前庭神経節などに認められた。内耳で
の TRPV1 の機能に関して，これまでの検討でカ
プサイシンは蝸牛の CAP 閾値を上昇させ，CM の
大きさを小さくすることが明らかになっている。
これらの反応は可逆的で競合的阻害剤であるカプ
サゼピンで阻害される。これらの生理学的検討と
今回の結果を併せると TRPV1 は蝸牛及び前庭で
の感覚細胞の興奮を抑え，恒常性の維持に働いて
いることが考えられた。

一方，今回の検討では TRPV1 は血管条，前庭
暗細胞，移行上皮，内リンパ嚢などの水分輸送上
皮では殆ど認められなかった。実際，カプサイ
シン投与によっても蝸牛血流は変化するものの EP
には変化は認められず血管条機能は正常に保たれ
ることが知られており，TRPV1 は内リンパのイ
オンや水分の恒常性の維持には殆ど関係してい
ないと考えられた。

TRPV4 の内耳での機能について，近年，血管
条辺縁細胞や他の水分輸送上皮に TRPV4 が認め
られることから内リンパの浸透圧の調節に関与し
ていることが示唆されている。今回の検討でも
TRPV4 は蝸牛，前庭の感覚細胞に加えて血管条，
前庭暗細胞，移行上皮，内リンパ嚢などの水分輸
送上皮に局在していることが明らかとなった。こ
れらのことから TRPV4 が内耳での浸透圧の調節
に強く関連し，内リンパのイオンや水分の恒常性
の維持に働いていると考えられた。

一方，内耳の感覚細胞での TRPV4 の役割につ

いて、前庭や蝸牛の単離有毛細胞は低浸透圧刺激により速やかな収縮を起こすこと、この変化は可逆的で浸透圧を元に戻すことにより回復することが知られている。これらのことと今回の結果より、TRPV4 は感覚細胞での浸透圧の受容に関係していると考えられた。

我々は、これまで内耳障害が生じる時にはフリーラジカルが重要な役割を果たしており、フリーラジカルを制御することで内耳障害を軽減あるいは治療できる可能性があることを明らかにしてきた。これらの機序は内耳障害の原因のいかんに関わらず共通した病態とされこの認識に従って各種感音難聴に対して抗酸化剤による治療を行ってきた。その結果、メニエール病、老人性難聴、シスプラチン難聴に対してある程度の効果を挙げることができた。抗酸化剤による治療について、本当に治療効果があるかという疑問については、メニエール病の検討で従来の治療方法でコントロール不良であった症例で効果を挙げていることがあげられ、我々以外の施設でも追試がなされている。また、突発性難聴においてレバミピドの併用で治癒率が向上すること、老人性難聴例で抗酸化剤の使用により聴力が改善し、中止により悪化した例のあることなどからこれらの疾患での抗酸化剤による治療効果が実際に存在するものと考えられた。

難聴に対する治療効果を周波数別に検討すると125, 250, 500Hzの低周波数ではすべての疾患で良好な効果が認められ、老人性難聴、シスプラチン難聴では8000Hz、メニエール病では1000Hzがそれに続くという結果であった。それに対して、2000, 4000Hzといった周波数での改善は少なかった。一般に感染、騒音、耳中毒性薬剤による難聴は感覚細胞が最も障害を受けやすい高音域から生じ、低音域の障害には内リンパ水腫あるいは血管条、血管障害などが関与するとされているが実際に感染、耳毒性薬剤、騒音などの内耳障害性の刺激によりコルチ器有毛細胞や血管条でフリーラジカルが発生することが報告されており今回の検討からはこれらの場所でのフリーラジカルの産生を制御したことが結果として聴力の回復につなが

ったものと考えられる。

今回の検討から抗酸化剤による難聴の治療に関する問題点としては1) すべての症例に治療効果が認められるわけではないこと、2) 2000, 4000Hzといった周波数での改善が少ないこと、3) RTCなどによる明確なエビデンスがないこと、などがあげられる。これらのうち1)に関して実際に我々の用いた抗酸化剤の作用が不十分であった可能性があること、抗酸化剤の作用機序としてフリーラジカルを消去する結果細胞機能の改善が期待できるものの完全に死んでしまった細胞は再生不可能なことなどが挙げられる。しかしながら、逆に考えればこれまで治療法がなかった難聴の何割かが改善できる可能性を示したものともいえる。抗酸化剤については今回使用したもののほかにも種々の薬剤がありそれぞれ動物実験により内耳障害予防効果が認められており、その中の一部は実際に臨床において使用されている。例えば、 α -lipoic acidなどはビタミンCの100倍以上の抗酸化作用を有しているといわれており、欧米ではサプリメントとして一般に販売されており、我々が使用した結果においても良好な結果を得ることができている。 α -lipoic acidは以前はチオクタン®として臨床応用されており各種の難聴に少なからず効果をあげており、現在でも有効な薬剤と考えられる。また、抗酸化剤の使用方法に関しては作用機序の異なる複数の薬剤を併用したほうが効果が高いこと、抗酸化剤単独での使用でなく従来の治療に抗酸化剤を追加する形のほうが治療効果が大きいことも報告されており、抗酸化剤は作用機序の異なる複数の薬剤を従来の治療薬に追加する形で使用することが望ましいと考えられる。さらに、エビデンスに関して突発性難聴では抗酸化剤の有用性についての比較試験も行われ、その有用性が報告されていることから、今後は厳密なケースコントロールスタディーを行い、抗酸化剤治療が本当に有効かどうかについての検討を行う予定である。

E. 結論

内耳にはTRPV1ならびにTRPV4が存在し、

感覚細胞の興奮の調節や内耳での浸透圧の調節に関与することが明らかとなった。また、抗酸化剤による治療はメニエール病の治療に有効であり、これまでの治療に追加する形で、作用機序の異なる複数の抗酸化剤を併用するほうが効果が高くなることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Takumida M, Anniko M: Heat shock protein 70 delays gentamicin-induced vestibular hair cell death. *Acta Otolaryngol* 125:23-28,2005.
- ・ Takumida M, Anniko M: Radical scavenger-a remedy for presbycusis: a pilot study. *Acta Otolaryngol* 125:1290-1295,2005
- ・ 工田昌也:末梢前庭器におけるフリーラジカル. *Equilibrium Res* 64:43-49,2005
- ・ Takumida M, Kubo N, Ohtani M, Suzuka Y, Anniko M: Transient receptor potential channels in the inner ear: presence of TRPV1 and TRPV4 in the guinea pig inner ear. *Acta Otolaryngol* 125:929-934,2005.
- ・ Ikezono T, Shindo S, Ishizaki M, Li L, Tomiyama S, Takumida M, Pawankar R, Watanabe A, Saito A, Yagi T: Expression of cochlin in the vestibular organ of rats. *ORL* 67:252-258,2005.
- ・ 工田昌矢:薬物性めまい. *MB ENT* 53:94-99, 2005.
- ・ Takumida M, Anniko M: Isosorbide delays gentamicin-induced vestibular sensory cell death. *ORL* 67:276-281,2005.
- ・ Takumida M, Anniko M: Protective effect of edaravone against the ototoxicity of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *Acta Otolaryngol* 126:15-19,2006
- ・ 工田昌矢, 平川勝洋, 夜陣絃治: ゲンタマイシン鼓室内注入によるメニエール病の治療. *耳鼻臨床 補* 117:7-11,2006.
- ・ 工田昌矢: 耳石の形態と代謝. *JOHNS* 22: 143-146, 2006.

2. 学会発表

- ・ 工田昌矢, 平川勝洋: モルモット内耳での TRPV1, TRPV4 の発現. 第 15 回日本耳科学会 2005,10, 大阪
- ・ 工田昌矢, 平川勝洋: インターネットによるメニエール病の情報伝達における問題点. 第 63 回日本めまい平衡医学会. 2005,10, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

メニエール病患者におけるストレス関連遺伝子発現変化の DNA マイクロアレイ解析と
遅発性内リンパ水腫症例の臨床的検討に関する研究

分担研究者 武田 憲昭 徳島大学教授

研究要旨 1) ストレス解析用 DNA マイクロアレイを使用し、メニエール病患者のめまい発作とストレス関連遺伝子の発現変化との関係について検討した。急性期および発作期では間欠期に比べて、症例 1 では 57 遺伝子、症例 2 では 163 遺伝子の発現の変化が認められた。そのうち 26 遺伝子が共通して発現変化しており、多くが炎症系関連サイトカイン遺伝子であった。以上の結果から、メニエール病のめまい発作に関連して発現が変化するストレス関連遺伝子が、発作の原因となっている可能性が考えられる。健常成人に対するカロリックテストによるめまい発作の誘発では、ストレス関連遺伝子の発現の変化は認められなかった。すなわち、メニエール病患者で認められた発作に関連するストレス関連遺伝子の発現変化は、めまい発作に伴う不安などによる二次的なストレス反応とは考えられない。以上の結果から、メニエール病のめまい発作に関連して発現が変化するストレス関連遺伝子からのサイトカインなどの遺伝子産物が、めまい発作の引き金となっている可能性が考えられた。

2) 先行する難聴が若年性一側聾である遅発性内リンパ水腫典型例 23 例の臨床的検討を行った。発症年齢の分布は、30 歳以内の若年発症が 14 例、40 歳以降の中年から初老期発症は 9 例と二峰性を示した。同側型が 15 例、対側型が 8 例であった。遅発性内リンパ水腫同側型の 80% が若年発症であった。良聴耳の蝸電図検査で 20% に -SP/AP 比の増大を認めた。温度刺激検査では 60% に先行難聴耳に CP を認めた。遅発性内リンパ水腫対側型の 75% が中年から初老期発症であった。良聴耳の蝸電図検査では、60% に -SP/AP 比の増大を認め、温度刺激検査では 57% に先行難聴耳に CP を認めた。若年発症の同側型は、メニエール病と異なった病態が考えられた。一方、中年から初老期発症の対側型は良聴耳に発症したメニエール病と考えると矛盾しないと思われた。

A. 研究目的

- 1) ストレス解析用 DNA マイクロアレイを使用し、メニエール病患者のめまい発作とストレス関連遺伝子の発現変化との関係について検討した。
- 2) 先行する難聴が若年性一側聾である遅発性内リンパ水腫典型例を対象とし、臨床的検討を行った。

B. 研究方法

- 1) メニエール病患者 2 名を対象に、ストレス関連遺伝子の発現変化を測定した。また、健常者 5 名を対象にカロリック刺激を行い、カロリックテスト前とカロリックテスト 2h 後のストレス関連遺伝子の発現変化を測定した。ストレス関連遺伝子の発現変化の測定には、我々の開発したストレス評価用 DNA マイクロアレイを用いた。搭載遺

伝子は、ストレスホルモン、神経伝達物質、サイトカイン、増殖因子とその受容体及び細胞内情報伝達因子、熱ショックタンパク質、細胞周期、アポトーシス、薬物代謝酵素、などの 1467 遺伝子である。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、1467 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・定量的に評価した。

- 2) 先行する難聴が若年性一側聾であり、回転性めまい発作を繰り返すがめまい発作に伴って蝸牛症状を認めない症例を、遅発性内リンパ水腫同側型と診断した。一方、良聴耳の聴力変動を繰り返す症例を遅発性内リンパ水腫対側型と診断し、両聴耳の聴力変動に回転性めまいを伴う症例と伴わない症例に分類した。

温度刺激検査では冷温交互刺激を行い、暗所閉眼下で眼振を ENG にて記録した。眼振の最大緩徐相速度により CP%を計算し、25%以上を CP陽性と判定した。蝸電図検査では、-SP/AP が 40%以上を陽性と判定した。

C. 研究結果

1) メニエール病患者の急性期、発作期に、ほぼ均一なストレス関連遺伝子の発現変化が認められた。そこで、間欠期に比べて2倍以上もしくは1/2以下に変化するストレス関連遺伝子を抽出したところ、44歳女性患者では57遺伝子が抽出され、43歳女性患者では163遺伝子が抽出された。さらに、2名のメニエール病患者に共通して発現変化したストレス関連遺伝子は26個であった。これらの26個のストレス関連遺伝子は、主に炎症系関連サイトカインの遺伝子であった。一方、健常人において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の変化は、認められなかった。

2) 遅発性内リンパ水腫典型 23例のうち、同側型が15例、対側型が8例であった。遅発性内リンパ水腫同側型の回転性めまいの発症年齢分布は、18歳と58歳にピークを持つ二峰性を示した。15例中12例(80%)が若年発症であった。蝸電図検査は10例に行い、良聴耳で-SP/APの増大を示した症例は10例中2例(20%)であった。温度眼振検査では、15例中9例(60%)に先行難聴耳のCPを認めた。

遅発性内リンパ水腫対側型の良聴耳の難聴発症年齢の分布は同側型ほど明らかではないが、若年発症と中年～初老期発症に分離する傾向があった。しかし同側型と異なり、8例中6例(75%)が中年～初老期発症であった。回転性めまいの有無では、明らかな違いを認めなかった。蝸電図検査は5例に行い、良聴耳で-SP/APの増大を示した症例は5例中3例(60%)であった。温度眼振検査では、検査を行った7例中4例(57%)に先行難聴耳のCPを認めた。

D. 考察

1) 急性期および発作期では間欠期に比べて、症例1では57遺伝子、症例2では163遺伝子の発現の変化が認められた。そのうち26遺伝子が共通して発現変化していた。2名のメニエール病患者で共通して発現変化した26遺伝子の多くが炎症系関連サイトカイン遺伝子であった。以上の結果から、メニエール病のめまい発作に関連して発現が変化するストレス関連遺伝子が、発作の原因となっている可能性が考えられる。

健常成人に対するカロリックテストによるめまい発作の誘発では、ストレス関連遺伝子の発現の変化は認められなかった。すなわち、メニエール病患者で認められた発作に関連するストレス関連遺伝子の発現変化は、めまい発作に伴う不安などによる2次的なストレス反応とは考えられない。

めまい発作が頻発している症例1では163個のストレス関連遺伝子に発現の変化があり、めまい発作の頻度の低い症例2では57個のストレス関連遺伝子に発現の変化があった。このように、ストレス関連遺伝子の発現変化は、メニエール病の重症度と関連している可能性がある。以上の結果から、メニエール病のめまい発作に関連して発現が変化するストレス関連遺伝子からのサイトカインなどの遺伝子産物が、めまい発作の引き金となっている可能性が考えられた。

2) 若年性一側聾には耳鳴を伴わないことが多く、生下時あるいは乳幼児期より高度難聴であったと考えられる。すなわち、若年性一側聾は若年者であっても、一側の高度難聴の発症後、十分に長い年月を経ていると言える。また、若年性一側聾の原因として内リンパ水腫は考えにくい。若年発症のメニエール病は稀である。このように考えると、遅発性内リンパ水腫同側型の若年発症は、一側高度難聴の発症から10年から30年経過後に続発性に先行難聴耳に内リンパ水腫が形成され、特発性内リンパ水腫であるメニエール病とは区別される病態を持つと思われる。

一方、中年～初老期発症の遅発性内リンパ水腫対側型は、発症年齢および60%の症例で良聴耳で-SP/APの増大を示したことから、良聴耳に偶然発症したメニエール病と考えて矛盾はないと思わ

れる

温度刺激検査では、同側型で 60%、対側型で 57%に先行難聴耳の CP を認めている。CP のみでめまいの責任耳を決定することは困難であった。

E. 結論

1) メニエール病のめまい発作に関連して発現が変化するストレス関連遺伝子からのサイトカインなどの遺伝子産物が、めまい発作の引き金となっている可能性が考えられた。

2) 遅発性内リンパ水腫のうち若年発症の同側型は、メニエール病と異なった病態を持つ可能性が考えられた。一方、中年から初老期発症の対側型は良聴耳に発症したメニエール病と考えると矛盾しないと思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Sekine K, Morita K, Masuda K, Sato G, Rokutan K and Takeda N: Microarray analysis of stress-related gene expression in patients with Meniere's disease. *ORL*. 2005; 67: 294-299.
- ・ 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; 379: 23-26.
- ・ 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; 32: 3-9.
- ・ 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 positionla vertigo. *Neurol*. 2005; 64: 920-921.
- ・ Kitahara T, Takeda N, Nishiike S, Okumura

S.-I. and Kubo T: Prognosis of inner ear periphery and central vestibular plasticity in sudden deafness with vertigo. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 2005; 114: 786-791.

- ・ Ando H, Sawada K, Sakata-Haga H, Y.-G. Jeong, Takeda N and Fukui Y: Regional difference in corticotropin-releasing factor immunoreactivity in mossy fiber terminals innervating calretinin immunoreactive unipolar brush cells in vestibulocerebellum of rolling mouse Nagoya. *Brain Res*. 2005; 1063: 96-101.
- ・ Toda N, Nakamura K and Takeda N: Blink reflex R2 recovery curves in patients with facial palsy within ten days after onset. *ORL*. 2005; 67: 16-22.
- ・ Miyazaki K, Takeda N, Ishimaru N, Omotehara F, Arakaki R and Hayashi Y: Analysis of in vivo role of α -fodrin autoantigen in primary Sjogren syndrome. *Am. J. Pathol*. 2005; 167: 1051-1059.
- ・ Ikeda M, Aiba Y, Ikui A, Inokuchi A, Kurono Y, Sakagami M, Takeda N and Tomita H: Survey on taste disorders, examination methods, and treatments used in japan. *Acta Otolaryngol*. 2005; 125: 1203-1210.
- ・ Sekine K, Imai T, Sato G, Ito M and Takeda N: Natural history of benign paroxysmal positional vertigo and efficacy of Epley and Lemtert maneuvers. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, in press.
- ・ 関根和教, 佐藤 豪, 武田憲昭: 大学病院におけるめまい症例の統計的検討とめまい疾患の診断基準の問題点. *日耳鼻* 2005; 108: 842-849.
- ・ 西池季隆, 北原 紘, 依藤史郎, 武田憲昭: めまい発作に伴い左右側方注視眼振が周期的に変化した特異な 1 症例. *Equilibrium Res* 2005; 64: 157-163.
- ・ 武田憲昭: 低音障害型感音難聴とメニエール病. *専門医通信* 2005; 82: 6-7.
- ・ 武田憲昭: 所見のないめまい患者への対応. *耳鼻臨床* 2005; 98: 598-599.

- ・ 武田憲昭：めまい薬の上手な使い方. 日本医事新報 2005; 4243: 10-14.
- ・ 武田憲昭：薬物性めまい. ENTONI 2005; 47: 68-72.
- ・ 武田憲昭：内リンパ水腫と内リンパ嚢手術. 耳展 2005; 48: 8-17.
- ・ 西池季隆, 秋月裕則, 大山晴三, 渡邊 洋, 松岡克典, 武田憲昭：Virtual reality を用いた動揺病研究. 神経研究の進歩 2005; 49: 255-259.
- ・ 武田憲昭：所見のないめまい患者への対応. めまい診療のコツと落とし穴, 高橋正紘, 編, 中山書店, 2005; pp. 158.

2. 学会発表

- ・ 武田憲昭：空間識の形成と空間識障害によるめまい. 第 106 回日本耳鼻咽喉科学会総会教育セミナー空間識とめまい, 2005. 5.
- ・ 関根和教, 六反一仁, 武田憲昭：ストレス解析用 DNA チップを用いたメニエール病患者のストレス評価. 第 106 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2005. 5.
- ・ 佐藤 豪, 上枝仁美, 関根和教, 武田憲昭：メニエール病の長期の聴力予後. 第 106 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2005. 5.
- ・ 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位めまい症の病態に関する考察. 第 106 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2005. 5.
- ・ 戸田直紀, 東 貴弘, 高橋美香, 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 28 回日本顔面神経研究会, 2005. 6.
- ・ 和田佳郎, 武田憲昭：弓道選手の静的および動的視覚外乱に対する修正能力. 第 51 回日本宇宙航空環境医学大会, 2005. 11.
- ・ 西池季隆, 渡邊 洋, 松岡克典, 大山晴三, 秋月裕則, 武田憲昭：Virtual reality に対する自律神経反応. 第 51 回日本宇宙航空環境医学大会, 2005. 11.
- ・ 今井貴夫, 肥塚 泉, 武田憲昭：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 51 回日本宇宙航空環境医学大会, 2005. 11.
- ・ 北原 紘, 武田憲昭, 肥塚 泉, 堀井 新, 西池季隆, 宇野敦彦, 久保 武, 荻野 仁：前庭型メニエール病の臨床的検討と病態に関する考察. 第 64 回日本めまい平衡医学会, 2005.11.
- ・ Kim Kyu-Sung, 関根和教, 佐藤 豪, 今井貴夫, Jang Tae-Young, 武田憲昭：温度眼振に対する頭位の影響：垂直半規管の刺激. 第 64 回日本めまい平衡医学会, 2005.11.
- ・ 関根和教, 佐藤 豪, 六反一仁, 武田憲昭：メニエール病患者におけるストレス関連遺伝子発現変化の DNA マイクロアレイ解析. 第 64 回日本めまい平衡医学会, 2005.11.
- ・ 佐藤 豪, 今井貴夫, 関根和教, 中前幸治, 武田憲昭：眼振の 3 次元主軸解析による両側性 BPPV と両側性に見える 1 側性 BPPV の鑑別. 第 64 回日本めまい平衡医学会, 2005.11.
- ・ 今井貴夫, 武田憲昭, 佐藤 豪, 中前幸治, 細川清人, 花本 敦, 久保 武：クプロ欠席と半規管結石の両者が存在すると考えられる外側半規管型良性発作性頭位めまい症症例. 第 64 回日本めまい平衡医学会, 2005.11.
- ・ 戸田直紀, 中村克彦, 佐藤 豪, 田村公一, 武田憲昭：ハント症候群における内耳道造影 MRI の検討. 第 64 回日本めまい平衡医学会, 2005.11.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究要旨 メニエール病における耳石系病態生理を解明する方法として内リンパ水腫動物における前庭筋電位（VEMP）の変化を検討した。内リンパ水腫動物は白色モルモットで最も安定して作成できるが、いっぽうモルモットの VEMP の安定した記録方法は開発されていない。そこで内リンパ水腫動物からの VEMP の記録法開発を試みた。その結果頭板状筋から潜時 6～7 m 秒で 2 相性（陽性、陰性）反応が記録できた。この反応閾値は聴覚閾値上 80～90 dB でありヒトにおける VEMP に相当するものと考えられた。

A. 研究目的

メニエール病は致死的病気でないためその病因病態をヒトで研究するには自ずと限度がある。この病態の動物モデルとして白色モルモット内リンパ水腫動物がしばしば利用される。このモデル動物において聴覚系の報告は多いが前庭系特に耳石器系に関する報告はきわめて少ない。今回の研究はメニエール病が耳石機能に及ぼす影響を調べる目的で内リンパ水腫動物の前庭筋電位の術後経時の変化をその閾値、潜時、振幅等を指標とし観察した。

B. 研究方法

プライエル反応正常のモルモットをケタミン、セレクターによる麻酔下に後頭部を開頭し左内リンパ嚢を顕微鏡下に破壊、閉鎖し内リンパ水腫動物を作成した。また右耳には外耳同閉鎖術を同時に行った。術後 1 週間以内に前庭筋電位記録のために慢性電極植え込み術を行った。麻酔下に被覆された銀・塩化銀製釣り針電極を左右頸部伸筋（頭板状筋）に感電極として刺入し、頸部正中皮下組織に不感電極としてそれぞれ留置し、それら電極を頭部に設置した専用ソケットに結線した。前庭筋電位は防音室内自由音場下において 500 Hz, 1 KHz トーンバースト刺激で頭部に固定されたソケットを介して記録した。刺激頻度 2 Hz で頭板状筋の誘発反応を 100～200 回平均加算記録して行った。内リンパ水腫術後 3, 5, 7 週における ABR による聴覚閾値測定と前庭筋電

位測定を行った。また自由音場下音刺激による誘発筋電位の記録際、刺激側耳を明確にするために右外耳道閉鎖術を施行したが、モルモットにおける陰影聴取の程度を正確に決定する必要がある。このため麻酔下にイアホン音刺激による ABR 記録を行い固体毎の陰影聴取の程度を決定した。

C. 研究結果

今回は正常モルモット前庭筋電位の慢性記録の確立を目的に実験を行った。音刺激側を明らかにするために反対側外耳道閉鎖術による遮蔽効果を ABR にて判定すると個体差は見られるが約 20～30 dB であることが判った。前庭筋電位は麻酔下での記録は困難であるため無麻酔覚醒下、自由音場下刺激 500, 1K, 8K, 12KHz トーンバースト刺激で行った。左右板状筋より同じような波形の反応が記録された。音刺激後 5～7 ミリ秒の潜時を持って 2 相性（陽性、陰性）の誘発筋電位が記録された。反応閾値は聴覚閾値上 80～90 dB でありヒトにおける前庭筋電位の閾値と類似していた。また反応潜時、閾値などを指標に判定すると、500, 1KHz 刺激が他の刺激より安定して前庭筋電位が記録されることが判った。慢性記録電極は 2～3 週間にわたり記録が可能であり、その間における反応は潜時、閾値においては大きな変化は見られなかったが振幅は筋の興奮状態によって大きく変化した。そのため振幅を指標にするには処理に当たり何らかの工夫が必要と考えられた。

E. 結論

白色モルモットより慢性記録電極を用いて前庭筋電位を記録することが可能となった。前庭筋電位は潜時5～7ミリ秒で2相性の陽性陰性波より構成されていた。その閾値は聴覚閾値上80～90 dBであった。音刺激は500, 1 KHzで他の周波数に比して安定した反応がえられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 福田洋一郎, 高橋克昌, 豊田実, 古屋信彦: 周期性方向交代性眼振を認めた2症例, *Equilibrium Res* 63: 38-44, 2004
- ・ Motoaki Miyashita, Hiroshi Ohnishi, Hideki Okazawa, Hiroyasu Tomonaga, Akiko Hayashi, Tetsuro-Takahiro Fujimoto, Nobuhiko Furuya, and Takashi Matozaki: Promotion of Neurite and Filopodium Formation by CD47: Roles of Integrins, Rac, and Cdc42. *MBC* 15: 3950-3963, 2004
- ・ Sakakura K, Takahashi K, Takayasu Y, Chikamatu K, Furuya N: Novel method for recording vestibular evoked myogenic potential: minimally invasive recording on neck extensor muscles. *Laryngoscope*. 2005 115, 1768-73.

2. 学会発表

- ・ 頭振り眼振検査による外側半規管型クプラ結石症の患者耳の決定 高橋克昌, 高安幸弘, 福田洋一郎, 坂倉浩一, 井上貴洋, 加家壁美樹子, 古屋信彦 第106回日本耳鼻咽喉科学会 2005年5月19日～21日(大阪市)
- ・ グリア型グルタミン酸トランスポーターによる興奮性シナプス伝達の制御について 高安幸弘, 紫野正人, 新國禎, 古屋信彦 第64回日本めまい平衡医学会 2005年11月24日～25日(東京都)
- ・ 神経血管圧迫症候群が疑われた反復性めまいの1例 宮下元明, 鶴巻寛明, 高安幸弘, 井上貴洋, 高橋克昌, 古屋信彦 第64回日本めまい平衡医学会 2005年11月24日～25日(東京都)

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

研究要旨 AMPA による急性前庭障害に対するビタミン E 局所投与の効果を検討した。急性前庭障害時にはビタミン E 局所投与の有効性は認められなかった。メニエール病に認められるような、刺激性眼振を示すモデル作成のためにサブスタンス P の局所投与を行った。サブスタンス P を一側内耳に投与すると、一過性に投与側に向かう回転後眼振を認め、同側向きの回転刺激に対する前庭眼反射の利得も増加した。以上のことから、このモデルは、メニエール病時の前庭機能の変化を解明するモデルになりうる可能性が示唆された。急性前庭障害時の慣用的なジアゼパム投与のエビデンスを検証するために、TTX 局所投与を用いて一過性の一側前庭入力遮断モデルを用いてジアゼパムの全身投与を行った。ジアゼパム急性期投与により、回転検査時の眼振方向優位性が減少し、いわゆる前庭機能の左右差の早期消失が確認できた。以上のことから、急性前庭障害時のジアゼパム投与の有効性が示された。日常臨床で、赤外線反射ミラー式 CCD カメラを使用することで、パソコンを用いて簡便に ETT, OKN が記録できるシステムを開発した。

A. 研究目的

- 1) フリーラジカルによる急性前庭障害に対して、抗酸化剤であるビタミン E 局所投与の有効性を、機能的、組織学的に検討する。
- 2) 刺激性眼振を認めるメニエール病の病態解明のために、サブスタンス P を用いたメニエール病のモデル動物の作成を試みる。
- 3) TTX を用いて作成した一過性一側前庭入力遮断モデルを用いて、急性前庭障害時のジアゼパム投与のエビデンスを検証する。
- 4) 外来でローコストで簡便に行える、ETT, OKN システムを開発する。

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、シリンジポンプを用いて、10 mM AMPA を注入した。同時にビタミン E (ユベラ®注) をゼルフォームに浸して正円窓膜上に留置した。コントロールとして、AMPA 注入のみの群、ビタミン E 留置のみの群も作成した。術後自発眼振数の経時的变化を観察した。前庭機能評価のため、術後 1 週間で温度眼振検査を行い、その後組織を摘出して組織学的検討を加えた。
- 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、浸透圧ポンプを用いて薬液を 0.5µl/h で注入した。術直後からはまず生食が注入され、術後 10 時間からサブスタンス P (10⁻⁴ M) が注入されるようにセットし、注入前、術後 12 時間で振子様回転検査を行い VOR を測定した。コントロールとして人工外リンパを注入する群も作成し、同様に検討した。

- 3) 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 TTX を 0.5µl/h で 3 日間注入した。これをコントロールとし、TTX 注入時に 1 日 1 回 3 日間ジアゼパムを腹腔内投与する群を作成した。TTX 投与前、投与中止時、中止後 1, 2 週間目に振子様回転検査を行い VOR を測定した。

- 4) 赤外線反射ミラー式 CCD カメラを用いて、視標追跡中と振動性刺激中の眼球運動を撮影・録画し、パソコンに取り込み、NIH Image を用いた画像解析法で自動解析を行った。

C. 研究結果

- 1) AMPA による急性前庭障害にするビタミン E 局所投与は、障害後の自発眼振数の抑制効果を示さなかった。また 1 週間後の温度眼振検査でも、眼振持続時間の回復は明らかではなく、組織学的

検討でも、外側半器官膨大部感覚上皮の形態保持には個体によるばらつきが大きかった。

2) サブスタンス P 投与群では、術後 12 時間での振子様回転検査後に投与側に向かう後眼振を認めた。また投与側向きの回転刺激時の前庭眼反射の利得の増大も認め、すなわち一過性の眼振方向優位性を認めた。

3) TTX 投与中止後 1 週間でコントロールに認められた、回転刺激時の TTX 投与側への眼振方向優位性は、TTX 投与中にジアゼパムを全身投与した群では消失していた。

4) ETT, OKN について、赤外線反射ミラー式 CCD カメラ下でも従来と比較してほぼ遜色ない記録・解析が可能であった。

D. 考察

1) 抗酸化剤であるビタミン E の局所投与は、AMPA による末梢前庭障害を、機能的、組織学的に軽減することができなかった。その理由として、このたび用いたビタミン E の正円窓膜の透過性の問題を考えた。もし、ビタミン E が正円窓膜を通過するのに時間がかかる、あるいは通過しにくいのであれば、急性期の局所治療薬としては適さないのではないかと考えた。

2) サブスタンス P の一側内耳投与によって、一過性に投与側の前庭機能が亢進するモデルが作成できる可能性が示唆された。この機序は現在不明であるが、サブスタンス P の興奮伝達促進作用もあるのではないかと考えた。

3) TTX 投与時にジアゼパム全身投与を行うことは、過剰な前庭代償によって生じる眼振方向優位性を抑制して早期に左右の前庭機能の均衡がとれた状態に導く可能性が示唆された。

4) 赤外線反射ミラー式 CCD カメラによる視刺激検査において、サンプリングが 30Hz であることから、眼振の急速相を捉えることはできないが、緩徐相は一つの眼振で 3 プレーン程度あることから解析が可能であり、日常臨床の場で有用となると考えている。

E. 結論

1) AMPA による急性前庭障害に対して、ビタミン E 局所投与法はあまり有効でない可能性が示唆された。

2) サブスタンス P を用いて一過性末梢前庭興奮モデルが作成できる可能性が示され、このモデルがメニエール病発作時の前庭機能病態の解明に有効である可能性が示唆された。

3) 従来慣用的に行われていた急性前庭障害時にジアゼパムを投与することは、眼振方向優位性を減少せしめることでめまい感を減らす点で意味があることが検証された。

4) 従来の検査機器、パソコン、赤外線反射ミラー式 CCD カメラを用いて、安価でかつ簡便に ETT, OKN が記録できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・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. 両側一過性・可逆性前庭入力遮断モデルにおける前庭機能評価. 頭頸部自律神経, 2005; 19: 12~14.
- ・御厨剛史, 竹本 剛, 田中邦剛, 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. 頭頸部自律神経, 2005; 19: 25~28.
- ・竹本 剛, 菅原一真, 田中邦剛, 山下裕司, 中井 彰. 胚様体をマウスの培養蝸牛へ移植する試み. 頭頸部自律神経, 2005; 19: 21~24.
- ・菅原一真, 山下裕司. 有毛細胞死におけるシグナル伝達と保護機構. *Equilibrium Res*, 2005; 64: 50~56.
- ・山下裕司. 内耳保護機構の分子生物学. 先端医療シリーズ 35 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の最新医療, 2005; 1~4.
- ・ Takeshi Okuda, Kazuma Sugahara, Tsuyoshi Takemoto, Hiroaki Shimogori,

Hiroshi Yamashita. Inhibition of caspase alleviates gentamicin-induced cochlear damage in guinea pigs. *Auris Nasus Larynx*, 2005; 32: 33~37.

- ・ Kuniyoshi Tanaka, Tsuyoshi Takemoto, Kazuma Sugahara, Takeshi Okuda, Takefumi Mikuriya, Kenji Takeno, Makoto Hashimoto, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita. Post-exposure administration of edaravone attenuates noise-induced hearing loss. *Eur J Pharmacol*, 2005; 522:116~121.
- ・ Hiroataka Hara, Kenji Takeno, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita. CGRP expression in the vestibular periphery after transient blockage of bilateral vestibular input. *ORL*, 2005; 67: 259~265.
- ・ 小田梨恵, 竹本 剛, 川井元晴, 山下裕司. 脊髄小脳変性症の遺伝子型と眼球運動障害について. *日本耳鼻咽喉科学会会報*, 2006; 109: 30~35.

2. 学会発表

- ・ 橋本 誠, 竹野研二, 原 浩貴, 御厨剛史, 池田卓生, 綿貫浩一, 下郡博明, 菅原一真, 山下裕司: TTX を用いた両側一過性可逆性前庭入力遮断モデルの機能回復過程—行動観察, VOR, VCR による評価— 第 106 回 日本耳鼻咽喉科総会・学術講演会 大阪 2005.5.
- ・ 御厨剛史, 竹本 剛, 田中邦剛, 竹野研二, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害に対するテプレノン長期間前投与の至適投与量の検討 第 106 回 日本耳鼻咽喉科総会・学術講演会 大阪 2005.5.
- ・ 折田浩志, 下郡博明, 田中邦剛, 竹本 剛, 山下裕司: エダラボン単独内耳局所投与の影響 第 106 回 日本耳鼻咽喉科総会・学術講演会 大阪 2005.5.
- ・ 下郡博明, 折田浩志, 竹野研二, 御厨剛史, 竹本 剛, 田中邦剛, 山下裕司: 種々薬剤の内耳局所投与治療における安全性 第 106 回 日本耳鼻咽喉科総会・学術講演会 大阪 2005.5.
- ・ 竹野研二, 下郡博明, 田中邦剛, 竹本 剛, 御

厨剛史, 折田浩志, 山下裕司: 一側前庭入力一過性遮断モデルにおけるジアゼパムの前庭代償への影響 第 106 回 日本耳鼻咽喉科総会・学術講演会 大阪 2005.5.

- ・ 菅原一真, ルーベル エドウィン: 前庭有毛細胞死における JNK の役割 第 106 回 日本耳鼻咽喉科総会・学術講演会 大阪 2005.5.
- ・ 橋本 誠, 折田浩志, 菅原一真, 綿貫浩一, 下郡博明, 山下裕司, 池田卓生: めまい外来における赤外線 CCD 検査システムの現況 第 31 回 中国地方部会連合講演会 出雲 2005.6.
- ・ 山下裕司: 内耳への直接的薬物療法—基礎と臨床— 第 17 回 北海道耳鼻咽喉科懇話会 旭川 2005.6.
- ・ 田中邦剛: 音響障害とフリーラジカル 第 4 回 山口神経科学懇話会 宇部 2005.7.
- ・ 橋本 誠: 不安に関連しためまい・耳鳴 第 15 回 山口県うつ病治療研究会 小郡 2005.7.
- ・ 菅原一真, 山下裕司: ネオマイシンに暴露された前庭感覚細胞における JNK の活性化について 第 23 回 頭頸部自律神経研究会 大阪 2005.8.
- ・ 山下裕司: めまいの診断と治療—最近の進歩— 宇部市医師会生涯教育講座 宇部 2005.9.
- ・ 御厨剛史, 菅原一真, 田中邦剛, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: テプレノン長期間経口投与の音響障害に対する保護効果の検討 第 50 回 日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会 東京 2005.9.
- ・ 橋本 誠, 菅原一真, 田中邦剛, 池田卓生, 福本世界, 山下裕司: 若年発症の対側型遅発性内リンパ水腫症例 第 50 回 日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会 東京 2005.9.
- ・ 田中邦剛, 菅原一真, 御厨剛史, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害におけるエダラボンの治療可能時間と蝸牛内フリーラジカルの推移についての検討 第 50 回 日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会 東京 2005.9.
- ・ 菅原一真, 橋本 誠, 奥田 剛, 御厨剛史, 池田卓生, 山下裕司: 長期観察し得た強直性脊椎炎に随伴する自己免疫性難聴症例 第 50 回

- 日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会 東京 2005.9.
- ・池田卓生, 山下裕司: 山口県内における聴覚発達チェックリストの利用状況について 第 50 回 日本聴覚医学会総会ならびに学術講演会 東京 2005.9.
 - ・橋本 誠, 郷久鉞二, 岡 孝和, 羽白 誠, Lu Zheng: 様々な診療科に遭遇する GAD-パネルディスカッションー めまい・耳鳴と不安障害との関連 第 3 回 GAD 研究会 福岡 2005.10.
 - ・Kazuma Sugahara, Takefumi Mikuriya, Tsuyoshi Takemoto, Kuniyoshi Tanaka, Hiroshi Yamashita: The protection of inner ear by heat shock response 25th Politzer Society Meeting ソウル (韓国) 2005.10.
 - ・Hiroshi Yamashita, Kuniyoshi Tanaka, Tsuyoshi Takemoto, Kazuma Sugahara, Hiroaki Shimogori: The protective effect of edaravone on noise-induced inner ear damages 25th Politzer Society Meeting ソウル (韓国) 2005.10.
 - ・山下裕司: めまい・難聴における最近の知見 第 37 回 日耳鼻新潟県地方部会学校保健研修会 新潟 2005.10.
 - ・田中邦剛, 菅原一真, 竹本 剛, 御厨剛史, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害と AMPA 障害の急性期における蝸牛内ハイドロキシラジカル産生の推移 第 15 回 日本耳科学会総会学術講演会 大阪 2005.10.
 - ・御厨剛史, 菅原一真, 田中邦剛, 竹本 剛, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: テプレノン長期間経口投与による音響障害からの内耳保護効果とフリーラジカルとの関連の検討 第 15 回 日本耳科学会総会学術講演会 大阪 2005.10.
 - ・御厨剛史, 菅原一真, 田中邦剛, 竹本 剛, 竹野研二, 下郡博明, 山下裕司: テトロドトキシンを用いた一側末梢前庭再入力モデル作成の試み 第 15 回 日本耳科学会総会学術講演会 大阪 2005.10.
 - ・菅原一真, エドウィン ルーベル, 山下裕司: アミノグリコシドで誘導された有毛細胞障害における JNK の役割 第 15 回 日本耳科学会総会学術講演会 大阪 2005.10.
 - ・新井紹之, 菅原一真, 竹本 剛, 田中邦剛, 御厨剛史, 下郡博明, 山下裕司: ネオマイシンによる有毛細胞死に対する エダラボンの効果 第 15 回 日本耳科学会総会学術講演会 大阪 2005.10.
 - ・下郡博明: 内耳への直接的薬物投与法の開発ー動物モデル作成とその評価ー 第 15 回 日本耳科学会総会学術講演会 大阪 2005.10.
 - ・橋本 誠: 山口大学感覚器センターにおける耳鼻咽喉科の役割 山口県めまい・難聴治療研究会 小郡 2005.10.
 - ・折田浩志, 竹野研二, 下郡博明, 御厨剛史, 山下裕司: サブスタンス P を用いた末梢前庭興奮モデルの作成 第 64 回 めまい平衡医学会総会・学術講演会 東京 2005.11.
 - ・菅原一真, エドウィン ルーベル, 山下裕司: アミノグリコシドで誘導された有毛細胞障害における JNK の役割 第 64 回 めまい平衡医学会総会・学術講演会 東京 2005.11.
 - ・竹野研二, 下郡博明, 折田浩志, 廣瀬敬信, 山下裕司: 一側末梢前庭再入力モデルにおけるジアゼパムの影響 第 64 回 めまい平衡医学会総会・学術講演会 東京 2005.11.
 - ・橋本 誠, 池田卓生, 折田浩志, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: 視刺激検査における眼球運動画像解析の試み 第 64 回 めまい平衡医学会総会・学術講演会 東京 2005.11.
 - ・下郡博明, 折田浩志, 竹野研二, 山下裕司: 末梢前庭 AMPA 障害に対する種々抗酸化剤の効果 第 64 回 めまい平衡医学会総会・学術講演会 東京 2005.11.
 - ・新井紹之, 菅原一真, 竹本 剛, 田中邦剛, 下郡博明, 山下裕司: 前庭有毛細胞死に対するエダラボンの保護効果-in vitro-の検討 第 64 回 めまい平衡医学会総会・学術講演会 東京 2005.11.
 - ・橋本 誠, 折田浩志, 菅原一真, 竹野研二, 田中邦剛, 山下裕司: カルバマゼピン内服により

- めまい・耳鳴，眼振の消失した神経血管圧迫症候群の1例 第31回 中国四国地方部会連合学会 高知 2005.12.
- ・ 山下裕司：内耳への直接的薬物治療－基礎と臨床－ 第4回 阪神めまい・難聴研究会 兵庫 2006.1.
 - ・ Kuniyoshi Tanaka, Tsuyoshi Takemoto, Kazuma Sugahara, Takefumi Mikuriya, Kenji Takeno, Hiroshi Orita, Makoto Hashimoto, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita : Post-exposure application of the antioxidant edaravone reduces noise-induced hearing loss in guinea pigs 29th Association for Research in Otolaryngology Baltimore, Maryland (USA) 2006.2.
 - ・ Takefumi Mikuriya, Kazuma Sugahara, Tsuyoshi Takemoto, Kuniyoshi Tanaka, Kenji Takeno, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita : Geranylgeranylacetone attenuates the cochlea damage from noise injury in the guinea Pig 29th Association for Research in Otolaryngology Baltimore, Maryland (USA) 2006.2.
 - ・ Hiroshi Orita, Kenji Takeno, Hirotaka Hara, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita : Safety of edaravone on the inner ear in the guinea pig 29th Association for Research in Otolaryngology Baltimore, Maryland (USA) 2006.2.
 - ・ Kenji Takeno, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Orita, Kuniyoshi Tanaka, Tsuyoshi Takemoto, Takefumi Mikuriya, Hiroshi Yamashita : Influence of diazepam in unilateral vestibular reInput model using tetrodotoxin with osmotic pump 29th Association for Research in Otolaryngology Baltimore, Maryland (USA) 2006.2.
 - ・ Hiroaki Shimogori, Kazuma Sugahara, Takefumi Mikuriya, Kenji Takeno, Hiroshi Orita, Hiroshi Yamashita : Effect of local application of vitamin E on AMPA-induced vestibulotoxicity in the guinea pig 29th Association for Research in Otolaryngology Baltimore, Maryland (USA) 2006.2.
 - ・ Tsuguyuki Arai, Kazuma Sugahara, Takefumi Mikuriya, Tsuyoshi Takemoto, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita : Edaravone protects vestibular hair cells against neomycin ototoxicity in vitro 29th Association for Research in Otolaryngology Baltimore, Maryland (USA) 2006.2.
 - ・ Kazuma Sugahara, Takefumi Mikuriya, Tsuguyuki Arai, Kuniyoshi Tanaka, Tsuyoshi Takemoto, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita : Celastrol protects the vestibular hair cells against the ototoxicity of aminoglycoside 29th Association for Research in Otolaryngology Baltimore, Maryland (USA) 2006.2.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究要旨 1. 放物線飛行中の前庭誘発筋電位(VEMP)を計測し、重力加速度がVEMP振幅に与える影響を検討した。微小重力下ではVEMP振幅が増大することが確認された。

2. 三次元画像解析による体平衡の定量的評価法により、前庭機能症例の足踏み運動の特徴を解析した。

3. これまでの報告事例から、同側型、対側型遅発性内リンパ水腫の臨床的特徴を検討し、本班研究による調査活動の基礎資料を製作した。

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難治性メニエール病、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た。また、加圧治療の前段階である鼓膜換気チューブ挿入が一定の効果がある点を確認された。

5. 研究班員所属施設で2005年中に発症したメニエール病確実例の発症年齢、性を調査した。以前から指摘されていた発症年齢の高齢化傾向が確認された。

I. 重力加速度の前庭誘発筋電位に対する影響

A. 研究目的

前庭誘発筋電位 (Vestibular Evoked Myogenic Potential:VEMP)は強大音にて誘発される球形囊由来の筋原性反応である。球形囊は垂直直線加速度の受容器であり、重力加速が変化した場合などのような反応変化が生じるかについて、放物線飛行中のVEMP反応を検討した。

B. 研究方法

航空機実験中は、放物線飛行による重力加速度変化が生体の上下軸方向に加わり、球形囊に対する適刺激となる。放物線飛行は、一回飛行で過重力状態(2G:20秒)、微小重力状態(μ G:20秒)、過重力(約1.5G:秒)と続き、この飛行を60以内に10回程度反復する。VEMPは正面向きで胸鎖乳突筋に緊張を加える以外、通常臨床検査と同様の条件で記録し各重力条件でのP13-N23波長間振幅を計測した。対象は、めまい、難聴、耳疾患の既往のない健常成人7例(男6,女1)とした。

C. 研究結果

微小重力状態のVEMP振幅は、過重力状態に比べ増大することが確認された(図1)。一方、

VEMPの潜時には3種類の状態で差はみられなかった。

D. E. 考察と結論

微小重力下におけるVEMP振幅は加重重力下に対して増大することが確認された。この原因として、末梢感覚器としての球形囊の閾値変化、中枢伝導路の感受性変化の双方が考えられる。微小重力に対して即時的に反応するVEMPの変化は末梢器の影響が最も考え易いが、この点に関しては今後反応の経時的推移をより詳細に分析するなどして検討したい。

垂直直線加速度の受容器である球形囊機能の研究手法としては、短時間で加速度を変化できる放物線飛行が優れた方法と考えられた。

II. 前庭障害症例の足踏み動作解析

A. 研究目的

私達はこれまで三次元画像解析法を体平衡機能の評価に応用し、Mann姿勢時の立ち直り機能の定量的分析結果を報告してきた。この分析では頭部と体幹(肩、腰)の動揺量と動揺の相関性を指標とした。今回は、足踏み運動時の健常被験者と前庭障害症例について分析結果を報告する。

B. 研究方法

前庭障害症例9例(一側性8, 両側性1)と対照として健常被験者13名(平均年齢33歳)を対象とした。

被験者の頭(頭頂, 両側面), 両肩, 両大転子, 両足に光学反射マーカを貼付し, 2機のビデオカメラで足踏み運動を撮影, 各マーカ位置の経時的変化を専用プログラムで解析した。足踏み運動は, 通常の平衡機能検査で行われている両上肢を前方・水平に挙上した姿勢で30秒間(概ね50歩)施行した。

C. 研究結果

分析結果は, 下記のように要約される。

1) 症例, 健常被験者ともに肩回転角度実効値が頭部回転角度実効値よりも高値を示したなお, 症例と健常被験者の間で回転角度実効値の有意差はみられなかった。2) 前庭障害症例では頭部動揺が腰部動揺よりも大きくなる傾向がみられた。また, 健常被験者の分析結果で腰部動揺量が頭頂部動揺量よりも高値を示した。これらの分析結果はMann姿勢の分析と逆の傾向を示した。3) 前庭障害例では頭部と肩運動の相関係数が広範囲に分布しているのに対し, 健常被験者では高相関に集積していた。この結果は以前の私達の報告と異なるものであったが, 足踏み姿勢の差異が影響したものと考えられた。

D. E. 考察と結論

これまでMann姿勢時の動揺解析に使用してきた三次原画像解析による体平衡評価を足踏み運動に適用した。運動量の定量的計測結果は必ずしもMann姿勢の前庭障害の特徴と一致していない。足踏みのような意識的運動では, 前庭機能障害が運動量に影響しにくいことを示す結果と考えられた。今後, 立体画像の運動量を計測する方法を導入するなど, 計測法全体を再検討する必要があるものと考えられた。

III. 遅発性内リンパ水腫の臨床的特徴

A. 研究目的

遅発性内リンパ水腫(DEH)は, メニエール病に対する疾患比率が少数であり, 発症年齢, 性別分布, 高度難聴と遅発性内リンパ水腫の発症間隔などの疫学, 臨床的特徴が必ずしも明確ではない。今回の班研究で遅発性内リンパ水腫の病態解明が主要課題の一つに挙げられている。班員を対象とした調査活動が必要と考えられるが, その基礎資料としてこれまでのいくつかの報告事例を検討し, 今後の指針も含めて報告した。

B. 研究方法

1979年から88年の間に当科を受診した同側型DEH10例(以下同側型:男3,女7), 対側型DEH10例(以下対側型:男5,女5)を対象にDEHの臨床的特徴を検討した。さらに, 高度難聴とメニエール病症例の比率を検討した。

C. 研究結果

1) 高度難聴の発症年齢は同側型, 対側型ともに幼児期と成人後に二分され, 成人の発症では同側型は比較的低い(20-40歳)例が多数で, 対側型では高齢(40歳以上)が多数であった。2) DEH発症年齢は同側型40歳以上と30歳以下に2分, 対側型では全例40歳以上であった。高度難聴発症からDEH発症までの期間は, 同側型では短期-長期に均等分布しているのに対し対側型では短期と長期(>40年)に2分された。3) 同側型10例中7例にめまい発作時に蝸牛症状が, また, 対側型10例中7例で聴力変動時にめまいが随伴していた。4) 内リンパ推定検査では同側型, 対側型ともに内リンパ水腫を示す所見が多数であった。5) 一側高度難聴とDEHの比率をメニエール病と比較した結果では, 一側聾は対側型DEHを起し易い可能性が高いことを示した。

D. E. 考察と結論

これらのDEHの臨床的特徴については, いくつかの個別報告があるが多数施設による調査事例がない。今回, 班研究活動の一環として, 1) DEH臨床的特徴の個別報告に対する多施設調査による普遍性の検定, 2) DEHに対する治療の現状と効果

の検討（とくに対側型について）、3)対側型 DEH が、一側聾に偶然発症したメニエール病かについての検討、などの諸点を目的とした調査活動を行うことを提案したい。

IV. 難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧療法

A. 研究目的

私達はこれまで、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ニエール病、遅発性内リンパ水腫症例に対し中耳加圧治療を導入してきた。これまでに 10 例以上の症例が集積されたのでその治療効果を報告した。

B. 研究方法

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 21 例（メニエール病確実例 17 例、遅発性内リンパ水腫 4 例）を対象とした。中耳加圧療法に先立ち、鼓室換気チューブ挿入術を施行し、4 週間以内にめまい発作の改善がみられなかった 14 例に加圧療法を行った。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. 研究結果

加圧治療施行 14 例中頭痛のため治療を中止した 2 例を除く 12 例中 4 例で著明改善、7 例で改善、1 例で不変と判定された。聴力については、11 例で不変、1 例で悪化であった。また、チューブ挿入後加圧治療を開始する前にめまい発作が軽減した症例が 7 例あった。

D. E. 考察と結論

メニエール病に対す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。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。また、鼓膜換気チューブ挿入の段階で有効性を示す症例があり、今後、難治症例に対する治療の選択肢として考慮すべき方法と考え

られた。

V. メニエール病新規発症症例の年齢、性の特徴

A. 研究目的

以前から本研究班の調査で近年メニエール病発症の高齢化が指摘されている。この傾向について最近発症の症例について検討した。

B. 研究方法

研究班所属に施設に対し調査票を送付、2005 年中の新規発症症例の年齢、性分布を調査した。

C. D. E. 結果、考察、結論

発症ピークは男、女とも 60 歳代であり、発症の高齢化傾向が確認された。性別では女性優位であった。本調査は今後継続的に行い次年度以降に詳細を報告する。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・渡辺行雄：慢性・難治性のめまい症例への対策—患者の心理面への配慮と治療選択肢確保の重要性。「めまい診療のコツと落とし穴」高橋正紘編，188-189，中山書店，東京，2005。
- ・浅井正嗣：一側末梢前庭障害の日常生活への影響。「めまい診療のコツと落とし穴」高橋正紘編，180-181，中山書店，東京，2005。
- ・Shojaku, H, Watanabe Y, Fujisaka M, Tsubota M, Kobayashi K, Yasumura S, Mizukoshi K. Epidemiologic characteristics of definite Meniere's disease in Japan. ORL 67: 305-309, 2005.
- ・Yasumura S., Shojaku H., Watanabe Y.: Prediction of vestibule-autonomic symptoms during the caloric test: evaluation of autonomic activity by spectral analysis of the electrocardiographic R-R interval. Acta Oto-laryngologica, 125:1265-1271, 2005.
- ・Fushiki H., Kobayashi K., Asai M., and

Watanabe Y.: The influence of Visually induced self-motion on postural stability. *Acta Otolaryngol.*, 125: 60-64, 2005.

- Kobayashi K., Fushiki H., Asai M., and Watanabe Y.: Head and body sway in response to vertical visual stimulation. *Acta Otolaryngol.*, 125: 858-862, 2005.
- 浅井正嗣, 小林健二, 渡辺行雄: 三次元動作解析の精度の検討. *Equilibrium Res.* 64:37-41, 2005.

2. 学会発表

- Yukio Watanabe: New Treatment Strategies for Meniere's Disease. 25th Politzer Society Meeting Symposium, 2005, 7, Seoul, Korea.
- Shojaku H, Zang Lui Ri, Tsubota M, Fujisaka M, Watanabe Y Effect of the vestibular deafferentation and cochlear destruction on the sound-evoked myogenic

potentials on the sternocleidomastoid muscle in guinea pigs Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2005, 11, Washington D.C., USA.

- Tsubota M., Shojaku H., Hori E., Fujisaka M., Nishijo H., Ono T., Yamamoto H., Watanabe Y. : Sound-evoked myogenic potentials on the sternocleidomastoid muscle in monkeys. 35th. Ann. Meet. Soc. Neurosci., 2005, 11, Washington D.C. , USA.
- 將積日出夫, 張瑞麗, 渡辺行雄: 強大音によるモルモット胸鎖乳突筋誘発筋電位. 第106回日本耳鼻咽喉科学会, 2005, 5, 大阪.
- 浅井正嗣, 小林健二, 渡辺行雄: 歩行中の頭部運動解析. 第106回日本耳鼻咽喉科学会, 2005, 5, 大阪.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 (平成 17 年度)

番号	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
1	Kakigi A, Okada T, Takeda T, Taguchi D, Zinchuk V	Endocytosis of cationized ferritin in the marginal cells of the stria vascularis.	Acta Histochem Cytochem	38	373-380	2005
2	Fukushima K, Takeda T, Kakigi A, Takeda S, Sawada S, Nishioka R, Azuma H, Taguchi D	Effects of lithium on endolymph homeostasis and experimentally induced endolymphatic hydrops.	ORL	67	282-288	2005
3	竹田泰三	遅発性内リンパ水腫	ENTONI	47	60-66	2005
4	竹田泰三	メニエール病の病態と治療	日医雑誌	134	1471-1474	2005
5	竹田泰三	内リンパ水腫における最近の 知見	Equilibrium Res	64	115-122	2005
6	Li L, Ikezono T, Watanabe A, Shindo S, Pawankar R, Yagi T.	Expression of full-length Cochlin p63s is inner ear specific.	Auris Nasus Larynx	32	219-23	2005
7	Ikezono T, Shindo S, Ishizaki M, Li L, Tomiya S, Takumida M, Pawankar R, Watanabe A, Saito A, Yagi T.	Expression of cochlin in the vestibular organ of rats.	ORL	67	252-258	2005
8	Robertson NG, Cremers CW, Huygen PL, Ikezono T, Krstins B, Kremer H, Kuo SF, Lieberman MC, Merchant SN, Miller CE, Nadol JB, Jr., Sarracino DA, Verhagen WI, Morton CC.	Cochlin immunostaining of inner ear pathologic deposits and proteomic analysis in DFNA9 deafness and vestibular dysfunction.	Hum Mol Genet		In press	2006
9	池園哲郎	聴力改善手術 7.外リンパろう	耳鼻咽喉科・頭頸部 外科	77	162-173	2005
10	池園哲郎	外リンパろうの診断マーカー としての Cochlin-Tomoprotein(CTP)	臨床検査	49	1259-1263	2005