

11	池園哲郎	末梢前庭器から前庭神経核へ-最近の知見-」1.COCH 遺伝子とめまい	Equilib Res	64	1-11	2005
12	伊藤壽一	内耳への新しい薬物投与方法-徐放性ドラッグデリバリーシステム-	耳鼻臨床	98	1-4	2005
13	伊藤壽一	内耳の再生医療	Drug Delivery System	20	96-104	2005
14	北原 紘, 久保 武	総説:前庭神経系の化学的神経機能解剖	Equilibrium Res	64	123-134	2005
15	Kitahara T, Takeda N, Nishiike S, Okumura S, Kubo T	Prognosis of inner ear periphery and central vestibular plasticity in sudden deafness with vertigo	Ann Otol Rhinol Laryngol	114	786-791	2005
16	Doi K, Sato T, Kuramasu T, Hibino H, Kitahara T, Horii A, Matsushiro N, Fuse Y, Kubo T	Meniere's disease is associated with single nucleotide polymorphisms in the human potassium channel genes, KCNE1 and KCNE3	ORL	67	289-293	2005
17	北原 紘, 三代康雄, 久保 武	難治性メニエール病に対する手術治療-内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術を中心に-	頭頸部外科	15	11-15	2005
18	T.Takenouchi, M.Suzuki, M.Furuya, K.Otsuka	Contribution of endolymphatic fluid shift to caloric response in plugged semicircular canals	ORL	67	266-271	2005
19	鈴木 衛	良性発作性頭位性めまい症の病態と治療	日本医師会雑誌	134	1477-1480	2005
20	大塚康司, 鈴木 衛, 古屋正由, 小川恭生, 萩原 晃, 竹之内剛	微細刺激によるクプラの偏移の観察	Equilibrium Research	64	100-105	2005
21	北島尚治, 鈴木 衛	B P P Vの理学療法	J OHNS	21	1107-1109	2005
22	Onuki J, Takahashi M, Odagiri K, Wada R, Sato R	Comparative study of the daily lifestyle of patients with Meniere's disease and controls.	Ann Otol Rhinol Laryngol	114	927-933	2005
23	Takahashi M, Odagiri K, Sato R, Wada R, Onuki J	Personal factors involved in onset or progression of Meniere's disease and low-tone sensorineural hearing loss.	ORL	67	300-304	2005
24	高橋正紘	身体平衡における視覚と前庭覚の統合	Vision	17	11-22	2005
25	高橋正紘	めまいとストレス	日本医師会雑誌	134	1467-1470	2005

26	Takumida M, Anniko M	Heat shock protein 70 delays gentamicin-induced vestibular hair cell death	Acta Otolaryngol	125	23-28	2005
27	Takumida M, Anniko M	Radical scavenger- a remedy for presbycusis: a pilot study	Acta Otolaryngol	125	1290-1295	2005
28	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
29	Takumida M, Anniko M	Isosorbide delays gentamicin-induced vestibular sensory cell death	ORL	67	276-281	2005
30	Takumida M, Anniko M	Protective effect of edaravone against the ototoxicity of Pseudomonas aeruginosa exotoxin A	Acta Otolaryngol	125	15-19	2006
31	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
32	工田昌也	薬物性めまい	MB ENT	53	94-99	2005
33	工田昌也	耳石の形態と代謝	JOHNS	22	143-146	2006
34	工田昌也, 平川勝洋, 夜陣紘治	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
35	Sekine K, Morita K, Masuda K, Sato G, Rokutan K, Takeda N	Microarray analysis of stress-related gene expression in patients with Meniere's disease.	ORL	67	294-299	2005
36	Akizuki H, Uno A, Arai K, Morioka S, Ohyama S, Nishiike S, Tamura K, Takeda N	Effects of Immersion in virtual reality on posture control	Neurosci. Lett	379	23-26	2005
37	Imai T, Sekine K, Hatori K, Takeda N, Koizuka I, Nakamae K, Miura K, Fujioka H, Kubo T	Comparing the accuracy of videl-oculograph (VOG) and sclera search coil system in human in vivo eye movement analysis	Auris Nasus Larynx	32	3-9	2005
38	Imai T, Ito M, Takeda N, Uno A, Matsunaga T, Sekine K, Kubo T	Natural course in remission of positional vertigo in patients with benign paroxysmal positionla vertigo	Neurol.	64	920-921	2005

39	Kitahara T, Takeda N, Nishiike S, Okumura S.-I., Kubo T	Prognosis of inner ear periphery and central vestibular plasticity in sudden deafness with vertigo	Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.	114	786-791	2005
40	Ando M, Sawada K, Sakata-Haga H, Y.-G. Jeong, Takeda N, 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.	1063	96-10	2005
41	Toda N, Nakamura K, Takeda N	Blink reflex R2 recovery curves in patients with facial palsy within ten days after onset	ORL	67	16-22	2005
42	Miyazaki K, Takeda N, Ishimaru N, Omotehara F, Arakaki R, Hayashi Y	Analysis of in vivo role of α -fodrin autoantigen in primary Sjogren syndrome	Am. J. Pathol.	167	1051-1059	2005
43	Ikeda M, Aiba Y, Ikui A, Inokuchi A, Kurono Y, Sakagami M, Takeda N, Tomita H	Survey on taste disorders, examination methods, and treatments used in japan	Acta Otolaryngol.	125	1203-1210	2005
44	Sekine K, Imai T, Sato G, Ito M, Takeda N	Natural history of benign paroxysmal positional vertigo and efficacy of Epley and Lemtert maneuvers	Otolaryngol Head Neck Surg,	in press		2005
45	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	108	842-849	2005
46	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	64	157-163	2005
47	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;.	82	6-7	2005
48	武田憲昭	所見のないめまい患者への対応	耳鼻臨床;.	98	598-599	2005
49	武田憲昭	めまい薬の上手な使い方	日本医事新報	4243	10-14	2005
50	武田憲昭	内リンパ水腫と内リンパ嚢手術	耳展	48	8-17	2005
51	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	49	255-259	2005

52	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
53	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	115	1768-1773	2005
54	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
55	鎌田英男, 古屋信彦	耳鳴り	CLINICAL NEUROSCIENCE	23	1070-1071	2005
56	Takeshi Okuda, Kazuma Sugahara, Tsuyoshi Takemoto, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita	Inhibition of caspase alleviates gentamicin-induced cochlear damage in guinea pigs.	Auris Nasus Larynx	32	33-37	2005
57	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	522	116-121	2005
58	Hiroataka Hara, Kenji Takeno, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita	CGRP expression in the vestibular periphery after transient blockage of bilateral vestibulae input.	ORL	67	259-265	2005

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	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	19	12-14	2005
60	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	19	25-28	2005
61	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	19	21-24	2005
62	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	64	50-56	2005
63	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	109	30-35	2006
64	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
65	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
66	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
67	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
68	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

書籍 (平成 17 年度)

番号	著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	Takeda T, Takeda S, Kakigi A	Hormonal role on the formation of endolymphatic hydrops in Meniere's disease.	David Lim	Meniere's disease & Inner Ear Homeostasis Disorders	House Ear Institute		2005	45-46
2	Fukushima K, Kakigi A, Sawada S, Takeda T, Takeda S	The effects of lithium on the expression of aquaporin-2 in the inner ear.	David Lim	Meniere's disease & Inner Ear Homeostasis Disorders	House Ear Institute		2005	167-168
3	Kakigi A, Fukushima K, Takeda T, Takeda S, Sawada S	The effects of lithium on cochlear fluid volume.	David Lim	Meniere's disease & Inner Ear Homeostasis Disorders	House Ear Institute		2005	165-166
4	Kakigi A, Salt AN, Takeda T	Effect of artificial endolymph injection into the cochlear duct on perilymph potassium.	David Lim	Meniere's disease & Inner Ear Homeostasis Disorders	House Ear Institute		2005	175-176
5	池園哲郎	メニエール病と外リンパ瘻 内耳窓閉鎖術で改善する慢性外リンパ瘻を見逃さないために	高橋正紘	めまい診療のコツと落とし穴	中山書店	東京	2005	30-31
6	池園哲郎	良性発作性頭位めまい症	日経メディカル編	診療アップデート	日経BP社		2005	132-135
7	伊藤壽一, 中川隆之	難聴Q&A	伊藤壽一, 中川隆之	難聴Q&A	ミネルヴァ書房	京都	2005	1-134
8	堀井 新	難治性 Meniere 病に対するゲンタマイシン鼓室内投与	高橋正紘	めまい診療のコツと落とし穴	中山書店	東京	2005	124-125
9	Kubo T, Kitahara T, Horii A, Oshima K, Yasuoka E	Two kinds of drug delivery systems applied for Meniere's patients and deafened animal model.		5th international symposium Meniere's disease & inner ear homeostasis disorders proceedings			2005	18-20
10	Kitahara T, Mishiro Y, Okumura S, Kubo T	Endolymphatic sac drainage and steroid-instillation surgery: long-term results of 50 operations.		5th international symposium Meniere's disease & inner ear homeostasis disorders proceedings			2005	234-235

11	Doi K, Sato T, Kuramasu T, Nishinmura M, Sugiyama Y, Nishiike S, Kubo T	Early effects of the endolymphatic sac-mastoid shunt operation on the dominant-SP/AP ratio in Meniere's disease.		5th international symposium Meniere's disease & inner ear homeostasis disorders proceedings			2005	248-249
12	Doi K, Sato T, Kuramasu T, Hibino H, Kitahara T, Matsushiro N, Fuse Y, Kubo T	Single nucleotide polymorphisms (SNP) analysis of gene encoding KCNE potassium channels in Meniere's disease.		5th international symposium Meniere's disease & inner ear homeostasis disorders proceedings			2005	302-303
13	鈴木 衛	短期間で画像所見が変化した小脳腫瘍例	高橋正紘	めまい診療のコツと落とし穴	中山書店	東京	2005	66-67
14	鈴木 衛	BPPV 理学療法後のめまいへの留意点	高橋正紘	めまい診療のコツと落とし穴	中山書店	東京	2005	112
15	武田憲昭	所見のないめまい患者への対応.	高橋正紘	めまい診療のコツと落とし穴	中山書店	東京	2005	158
16	古屋信彦	めまいの診断治療における最近の動向	前橋市医師会	前橋市医師会医学講演集録	上毛新聞社	群馬県	2003	1-7
17	古屋信彦	上手な VEMP の記録法	高橋正紘	めまい診療のコツと落とし穴	中山書店	東京	2005	221-223
18	山下裕司, 菅原一真	内耳保護機構の分子生物学	加我君孝, 小宗静男	先端医療シリーズ35耳鼻咽喉科・頭頸部外科の最新医療	先端医療技術研究所	東京	2005	1-4
19	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	高橋正紘	めまい診療のコツと落とし穴	中山書店	東京	2005	188-189
20	浅井正嗣	一側末梢前庭障害の日常生活への影響	高橋正紘	めまい診療のコツと落とし穴	中山書店	東京	2005	180-181

IV. 研 究 報 告

1. 突発性難聴の長期経過－遅発性内リンパ水腫との関係－

竹田泰三, 柿木章伸, 西岡利恵, 田口大蔵
(高知大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

陳旧性高度内耳性難聴では、遅発性にメニエール病様の前庭症状又は蝸牛症状が続発することが知られている。この症候群は遅発性内リンパ水腫 (DEH) と呼ばれ、組織学的にも内リンパ水腫を基礎に持つことが証明され、1つの疾患概念として確立されるに至った¹⁾。DEH は、最初、若年性片側聾に続発することで知られ様になるが²⁻³⁾、その後、突発性難聴⁴⁾、側頭骨骨折、外リンパ瘻、耳炎性内耳炎、耳硬化症手術、音響外傷などの内耳障害⁵⁻⁶⁾、特に、高度の内耳障害に続発して発症することが知られるようになった。その後、症例を重ねるにつれて、高度の内耳障害の範囲にかなりの幅があり、比較的軽度の内耳障害でも DEH 様めまい発作や、聴力変動が見られることが判明してきた。DEH の発症メカニズムが不明であるので詳細な推論は出来ないが、高度な障害と中等度の障害は内耳にとって質的な違いはないので、内耳障害が比較的軽度でも DEH 様症状が発症するのは理解できる。しかし、この推論を進めていくと、初期相の原因疾患そのものが内リンパ水腫疾患を含むことになる。よって、ある程度の線引きが必要と考えられるが、その線引きの基礎になる情報は未だ十分に蓄積されたとは言いがたい。本報告では、発症時、Grade 3)以上の突発性難聴症例について長期経過を追跡し、めまい、変動性の聴覚障害、及び、健側耳の聴力障害の有無を検討し、突発性難聴の DEH 発症の条件を検討したい。

【対象と方法】

対象は、少なくとも2年間の経過観察がおこなえた1側性の陳旧性突発性難聴61症例である。突発性難聴の重症度は、内リンパ水腫症例の混入を避けるため grade 3)以上の症例に限定した。陳旧例で発症時の聴力データが得られない場合は、経過観察時点の聴力閾値がこの重症度分類の条件を満たしている例とした。調査項目としては、めまい発作、患耳の難聴・耳鳴の変動の有無などの自覚症状に加えて、聴力検査データより症状固定時の患耳の聴力閾値および健耳の低音障害型難聴の有無を検討した。

【結果】

症例61例の男女比は、男性:25例、女性:36例であった。経過観察期間は2年から最長19年(5.8±4.1年)であった。それらの最終経過観察時の疾患持続は最長56年であった(9.45±9.23年)。この疾患持続の間に自覚症状として、めまい発作(頭位めまい、立ちくらみは除く)又は難聴、耳鳴の変動を有した症例は40例(66%)であった。めまい発作の既往を反復する症例に規定すると、31例(50.8%)といくぶん減少するが、約半数の症例に DEH 様発作の既往があることになる。表1に、DEH 様発作の既往を有する症例とそうでない症例の経過観察期間と DEH 様発作の発症時期を対比する。経過観察期間を DEH 様発作の既往を有する症例とそうでない症例とで対比すると、DEH 様発作の既往を有する症例では経過観察期間は有意に長かった(Cochran-cox 法, $p<0.001$)。DEH 様発作の発症は、突発性難聴に罹患後平均8.4年で、DEH 様発作の既往を有さない症例の経過観察期間より長い傾向にあるが、統計学的には有意ではなかった。

聴力固定時の患側耳の聴力閾値の計測が可能であった症例は、DEH 様発作の既往を有する症例では31例中25例、DEH 様発作の既往を有さない症例では30例中28例で、scale-outの症例は DEH

様発作の既往を有する症例で有意に頻度が高かった (χ^2 適合度検定, $p<0.001$). ただ, 聴力閾値の計測が可能であった症例で, DEH 様発作の既往を有する症例とそうでない症例とで聴力固定時の聴力閾値を対比する (図 1) と両者間に有意の差はなかった (ANCOVA). なお, 健側耳の聴力像の検討では, 低音障害型難聴の発現率は DEH 様発作の既往を有する症例で 68% であった. DEH 様発作の既往を有さない症例の 47% と比較すると, 低音障害型難聴の発現率 DEH 様発作の既往を有する症例で高い傾向にあるが, 統計学的には両群間で有意の差はなかった (χ^2 適合度検定).

[考察]

今回, 長期経過を観察し得た陳旧性突発性難聴の約半数に DEH 様発作の既往が認められた. DEH 様発作の既往例は scale out の症例が多いが, 軽度難聴例でも DEH 様発作の発症は認められ, 高度の内耳障害が必ずしも条件とはならなかった. DEH 様発作が内リンパ水腫由来のものかどうかは重要な問題であるが, 問診で得た情報の分析であり内リンパ水腫に由来するものかどうかを断定することは難しい. ただ, 聴力変動は聴力検査上でも確認できた. しかし, 今回の調査では, 経過観察期間, および, その間隔が症例によって異なるので, 症例間で等価に評価が出来ないと判断して他覚検査による検討はあえてしなかった. DEH 様発作の発来は突発性難聴の罹患後平均 8 年後, すなわち DEH 様発作の既往を有さない症例の平均経過観察期間より長い傾向があった. これは, 裏返せば, DEH 様発作の既往を有さない症例もより長期に経過観察をすれば, DEH 様発作が発症する可能性があることになる. 極言すれば, 陳旧性突発性難聴は全て長期経過の課程で DEH 様発作が発症することにもなる. しかし, この推論を進める前に DEH 様発作が内リンパ水腫由来の症状かどうかを慎重に評価する必要があるだろう. 遅発性内リンパ水腫には対側型があるが, 今回の検討症例もその半数で健側耳に低音障害型難聴が DEH 様発作の既往有無にかかわらず認められた. 低音域の難聴は内リンパ水腫を反映している可能性はあるが, 陳旧性突発性難聴の側頭骨病理では内リンパ水腫を示したものは極めて少ないのも事実である^{4, 7-9}. 陳旧性突発性難聴に DEH 様発作が続発する頻度が高いことを認識する必要はあるが, 形態学的な意味を持つ遅発性内リンパ水腫と定義するには慎重である必要があるかもしれない.

[結論]

- 1) 突発性難聴を長期的に経過観察すれば, 約半数に DEH 様発作が発現する.
- 2) DEH 様発作は高度難聴例で発現率が高いが, 軽度難聴例でも発現する場合がある.
- 3) DEH 様発作は突発性難聴の発症より平均 8 年後に発症する.
- 4) DEH 様発作の発症有無にかかわらず, 約半数で健側耳に低音障害型難聴が見られる.

[参考文献]

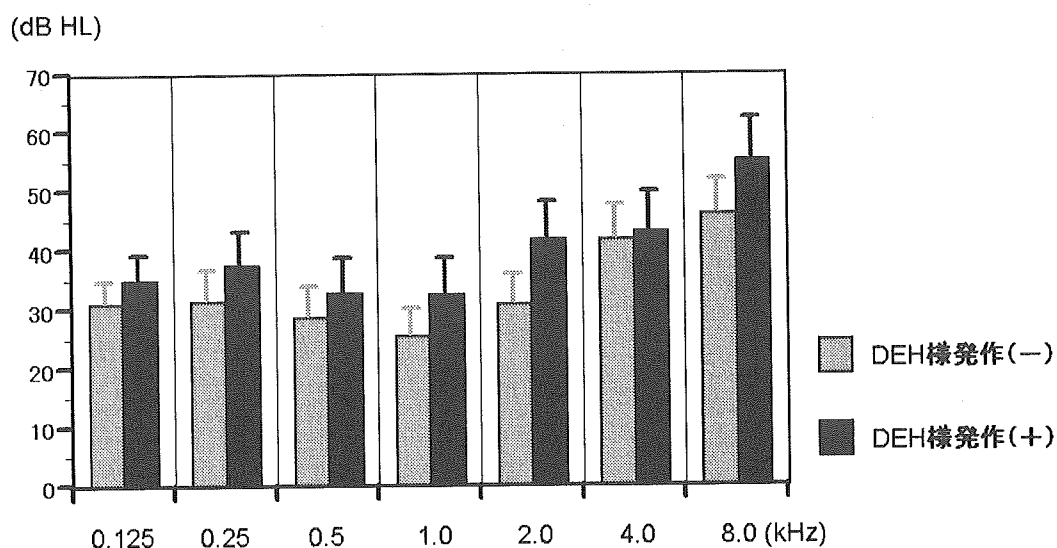
- 1) Schuknecht HF. Delayed endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1978; 87: 743-8
- 2) 亀井民雄, 野呂久公, 矢部 昂, 他. 一側性全聾の統計的観察, ならびに若年性片側聾の特異性とめまい疾患の初発性について. *耳喉* 43: 349-358, 1971
- 3) Wolfson RJ, Leiberman A. Unilateral deafness with subsequent vertigo. *Laryngoscope.* 1975 Oct; 85(10):1762-6.
- 4) Nadol JB Jr, Weiss AD, Parker SW. Vertigo of delayed onset after sudden deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1975 Nov-Dec; 84(6):841-6.
- 5) DiBiase P, Arriaga MA. Post-traumatic hydrops. *Otolaryngol Clin North Am.* 1997; 30(6):1117-22.
- 6) Shea JJ, Ge X, Orchik DJ. Traumatic endolymphatic hydrops. *Am J Otol.* 1995; 16: 235-40.

- 7) Sando I, Loehr A, Harada T, Sobel JH. Sudden deafness: histopathologic correlation in temporal bone. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1977; 86: 269-79.
- 8) Vasama JP, Linthicum FH Jr. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: temporal bone histopathologic study. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2000 Jun;109(6):527-32.
- 9) Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Otol Neurotol. 2005; 26: 151-60.

表1

DEH様発作	症例数	観察期間	発症時期
(-)	30例	5.4±3.9	* 8.4±11.0
(+)	31例	13.3±11.2	

* Cochran-cox (p<0.001)



(Barは標準誤差を表す)

図1

2. 若年性片側聾症例の血漿 ADH 値

竹田泰三, 柿木章伸, 西岡利恵, 田口大藏
(高知大学耳鼻咽喉科)

[はじめに]

1971年, 若年性片側聾にしばしばめまい発作が連続することが亀井らによって初めて報告された¹⁾. Nadol^ら²⁾ や Wolfson^ら³⁾ も同様の症例を報告し, 若年性片側聾に連続するめまいを1つの症候群として規定した. その後, Schuknecht は, この症候群の本態は内リンパ水腫であることを示し, 遅発性内リンパ水腫 (DEH) の疾患概念を確立した⁴⁻⁷⁾. さらに, この症候群の中には, 片側聾耳に由来してめまい発作が反復する同側型以外に, 健側耳にも変動する難聴が生じる対側型があることを指摘し⁵⁾, 対側型も内リンパ水腫に由来することを組織学的に示した⁷⁾. 以上のような疾患概念の成立過程からすると, 若年性片側聾の中には内リンパ水腫を伴う症例が少なからずあり, そのうちの一部がメニエール病様臨床症状を呈するものと考えられる.

メニエール病をはじめとする内リンパ水腫疾患では, 血漿 ADH 値がしばしば高値を示すことを我々は報告している. 血漿 ADH 値の上昇が必ずしも内リンパ水腫の存在を示唆するものではないが, 若年性片側聾の症例の中にも内リンパ水腫症例又はその前駆段階にある症例が少なからずあるとすれば, 血漿 ADH 値に何らかの異常が見られる可能性は否定できない. 本報告では, 若年性片側聾の血漿 ADH 値を計測し, DEH の発症との関連を検討する.

[対象と方法]

対象は若年性片側聾 81 例で, 血漿 ADH 値と純音聴力閾値の経過観察を行った.

血漿 ADH 値の計測は SRL 社に委嘱した. これらの経過観察を出来るだけ長期に行い, 血漿 ADH 値の経時的変化と遅発性内リンパ水腫 (DEH) の発症率を検討した.

[結果]

1) 遅発性内リンパ水腫の発症と血漿 ADH 値

若年性片側聾 81 例中 17 例 (21%) が遅発性内リンパ水腫と診断された. その内訳は, 同側型 9 例, 対側型 8 例であった. 発症平均年齢は, 19.5 才 (10-50 才) であった. DEH と診断された後に採決された血漿 ADH 値の平均値および標準偏差は 6.9 ± 4.3 pg/ml であった. 全例, めまい発作時の測定値ではないが, 3 例を除いて成人の血漿 ADH 値の上限, 3.5 pg/ml を超す高値を示した. ただ, 血漿 ADH 値の高値は必ずしも DEH と診断された後で上昇した結果とは限らなかった. 図 1 に代表的 3 症例の血漿 ADH 値の経時変化を示す. 2 例は経過観察中に DEH と診断が下った症例で 1 症例はめまい, 変動性難聴などの既往がない症例である. DEH の 2 症例に見るように, 血漿 ADH 値は DEH 発作の発症以前より高値を示しており, むしろ, DEH 発作の以降は低下傾向にある. 一方, DEH の既往のない症例にもかかわらず, ここで呈示した症例のように血漿 ADH 値が極めて高い値を示す場合もあった.

2) 年齢と血漿 ADH 値

年齢と血漿 ADH 値の関係を図 2 に示す. 年齢区分は 5 才から 19 才までは 1 才間隔で, 20 才以上は 20 才から 25 才, 25 才から 30 才, 30 才以上は 10 才間隔とした. 各年齢区分で同一症例の重複は避けた. 図 2 に示すように, 血漿 ADH 値は 20 才以下では DEH 発作既往の有無にかかわらず高値を示した. 30 才以上では, 血漿 ADH 値は高値を示す例もあるが, 血漿 ADH 値は概して低下傾向にあ

った。

3) 年齢と健側耳聴力

81症例を30才未満の若年群(73例, 平均年齢: 14才)と30才以上高齢群(8例, 平均年齢: 47才)に二群して, 7周波数の健側耳聴力閾値を比較した(図3)。各症例の聴力閾値は最終経過観察時の聴力閾値とした。若年性片側聾例では, 30才未満の若年群でも0.125, 0.25, 0.5 kHzの低音域及び8.0 kHzの高音域に閾値の上昇が認められた。この傾向は高齢群でさらに著明で, 統計学的にも1.0 kHzを除いて高齢群の閾値の上昇は有意であると判定された。

[考察]

若年性片側聾の21%にDEHの発症が見られた。このDEH発症頻度はKameiの報告⁸⁾にある20%と奇しくも同一で, 若年性片側聾のDEHへの移行率は20%前後にあるものと推測される。今回の検討で注目すべきことは, 若年性片側聾症例で血漿ADH値が異常高値を示す症例が多数見られたことである。DEH発症例で血漿ADH値が高値を示すのは, 内リンパ水腫を基礎に持つメニエール病症例で同様の現象があることから理解できるが, 若年性片側聾の血漿ADH値の上昇はDEH発症の有無にかかわらず認められた。血漿ADH値の上昇はDEHの発症後よりDEH発症前にむしろ高値を示す傾向があった。このような若年性片側聾の血漿ADH値の上昇は20才前後までに顕著で, その後正常化する傾向にあった。そこで問題になるのは血漿ADH値に及ぼす年齢因子の影響である。一般に, 血漿ADH値は小児と成人間では大きな違いはないと認識されているが, 報告によってはコントロール値が採られている。その報告値を図4に示すが, 計測法, 採血時の体位, 計測時間によって若干のバラツキはあるが, おおむね成人の正常値と一致する⁹⁻¹²⁾。よって, 今回確認された若年性片側聾症例に見られた血漿ADH値の高い値は異常値であると考えられる。

では, DEHが発症していない例での血漿ADH値の上昇は臨床的にどのような意味を持っているのであろうか? また, 血漿ADH値が上昇する機序は何かという疑問も生じてくる。前者の疑問については, 動物実験で血漿ADH値の上昇は内リンパ水腫の形成をもたらすこと¹³⁾よりDEH発症の準備段階を構成していると理解できる。しかし, 後者の疑問について正確な答えを得るのは難しい。ADHはストレスホルモンでもあるので, ストレスの負荷があれば上昇しうる。しかし, 若年性片側聾ではDEH発症以前には難聴以外に自覚症状はない。難聴そのものも母親にはストレスになっても, 当事者である若年の患者にはストレス要因とはなっていないので, ADH上昇の誘因とはならないと考えられる。ADH値上昇のもう一つの可能性のある機序は, 内耳にもあると考えられているADHの分泌制御機構の破綻である。一般に, ADHの分泌は細胞外液の浸透圧と循環血液量および血圧によって主に調整されている。前者は視床下部にある浸透圧受容体が, 後者は頸動脈洞や大動脈弓などの大血管に散在する圧受容器がその調節に関与している。Poddaら¹⁴⁾によれば, 胸郭内の圧受容器は胸郭圧に影響を受けるので, 胸郭圧の影響を受けない内耳の圧器官が圧受容器として機能して, ADH分泌の調整機能を補完しているという。実際, 内耳圧の上昇はADHの分泌を促し, その逆は抑制する¹⁴⁾。電気生理学的にも, 前庭刺激によってADHの分泌細胞である視索上核に多シナプス反射が生じることが報告されている¹⁵⁾。ただ, 内耳によってADHの分泌が制御されていて, この制御機構の破綻がADHの分泌を促進して血漿ADH値が上昇しているとしても, 30才以降で血漿ADH値が正常化する理由は説明できない。若年性片側聾に観る血漿ADH値の異常上昇の機序に関しては今後の検討が待たれる。

[結論]

1) 若年性片側聾例で血漿ADH値の上昇が認められた。

- 2) 若年性片側聾例の 20%に同側, または対側型の DEH が発症した.
- 3) 若年性片側聾例では DEH 発症の有無にかかわらず, 健耳側にも難聴が認められる.
- 4) 若年性片側聾の血漿 ADH 値と臨床像の間には明確な関係は認められなかった.

【参考文献】

- 1) 亀井民雄, 野呂久公, 矢部 昂, 他. 一側性全聾の統計的観察, ならびに若年性片側聾の特異性とめまい疾患の初発性について. 耳喉 43 : 349-358, 1971.
- 2) Wolfson RJ, Leiberman A. Unilateral deafness with subsequent vertigo. *Laryngoscope*. 1975 Oct;85(10):1762-6.
- 3) Nadol JB Jr, Weiss AD, Parker SW. Vertigo of delayed onset after sudden deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1975 Nov-Dec;84(6):841-6.
- 4) Schuknecht HF. Delayed endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1978; 87: 743-8
- 5) Schuknecht HF. Pathophysiology of endolymphatic hydrops. *Arch Otorhinolaryngol*. 1976 ; 212: 253-62.
- 6) Schuknecht HF. Delayed endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1978; 87: 743-8.
- 7) Schuknecht HF, Suzuka Y, Zimmermann C. Delayed endolymphatic hydrops and its relationship to Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990 ; 99: 843-53.
- 8) Kamei T. Delayed endolymphatic hydrops as A Clinical Entity. *Arch Sensol Neurotol Sci Prct* 2004; 2: 1-16.
- 9) Feigin RD, Kaplan S. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in children with bacterial meningitis. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 1482-4.
- 10) Waters CB, Weinberg JE, Leake RD, Fisher DA. Arginine vasopressin levels during a painful stimulus in infancy. *Pediatr Res* 1982; 16: 569.
- 11) Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol* 1989; 256: F664-71.
- 12) Wille S, Aili M, Harris A, Aronson S. Plasma and urinary levels of vasopressin in enuretic and non-enuretic children. *Scand J Urol Nephrol*. 1994; 28: 119-22.
- 13) Takeda T, Takeda S, Kitano H, Okada S, Kakigi A. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. *Hearing Res* 2000; 140: 1-6.
- 14) Podda MV, Ivaldi R, Faedda R, Cossellu S, Deriu F, Tolu E, Montella A, Satta A. Inner ear pressure changes modify ADH secretion in freely moving guinea pig. *J Nephrol* 1999; 12: 47-50.
- 15) Azzena GB, Melis F, Caria MA, Teatini GP, Bozzo G.. Vestibular projections to hypothalamic supraoptic and paraventricular nuclei. *Arch Ital Biol* 1993 ; 131: 127-36

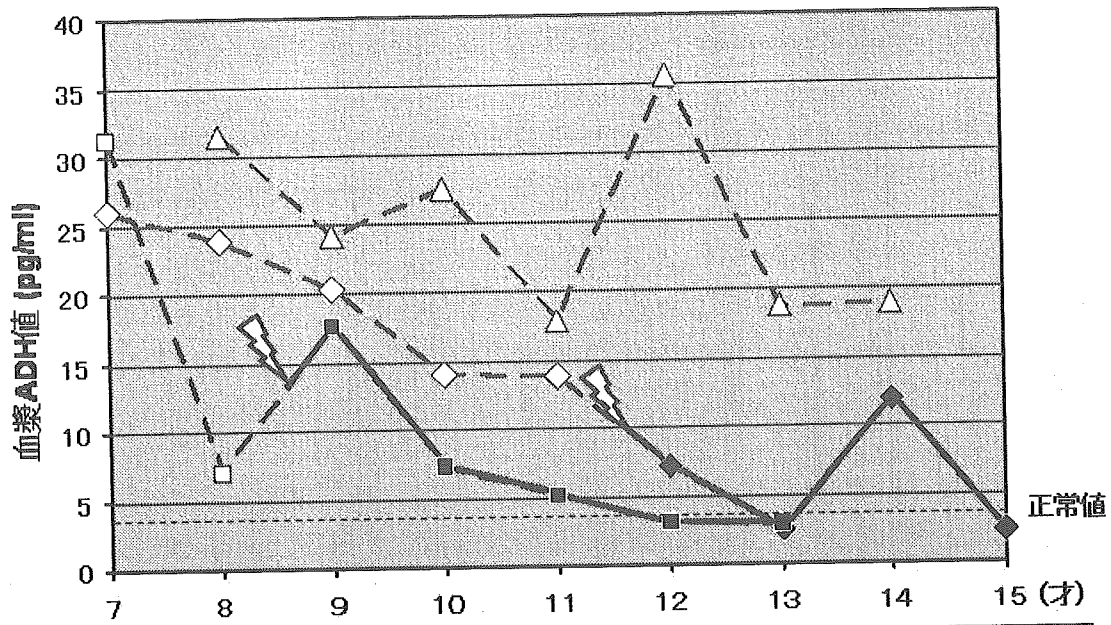


図1 血漿ADH値の経過とDEH発症

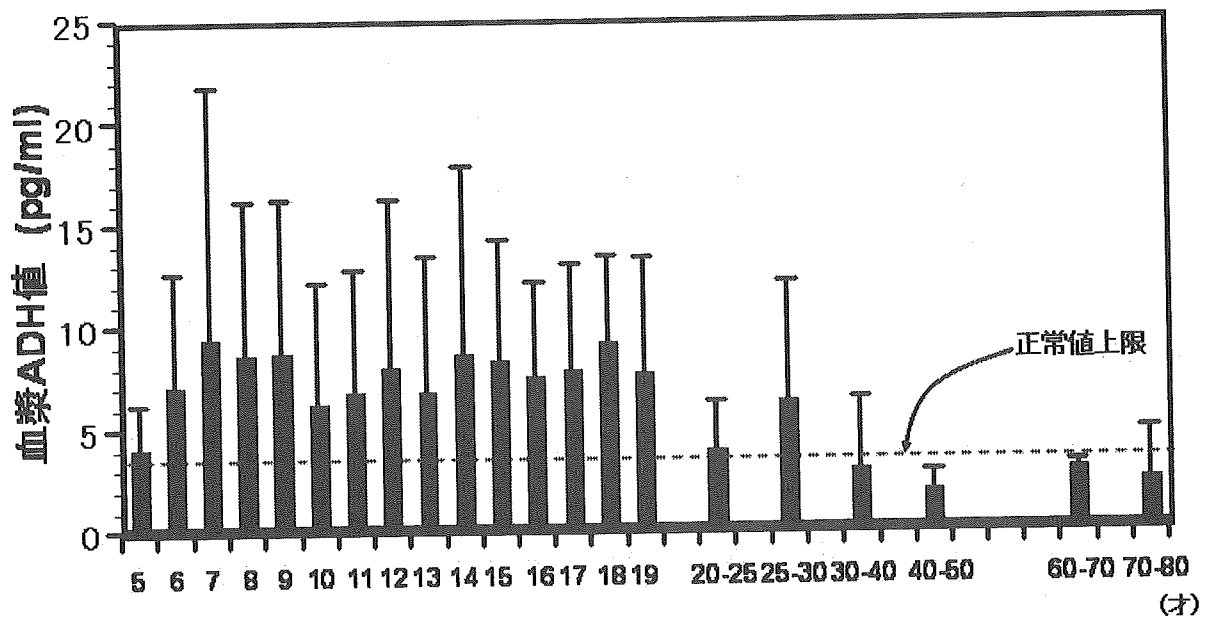
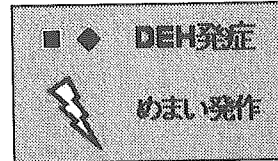


図2

(dB HL)

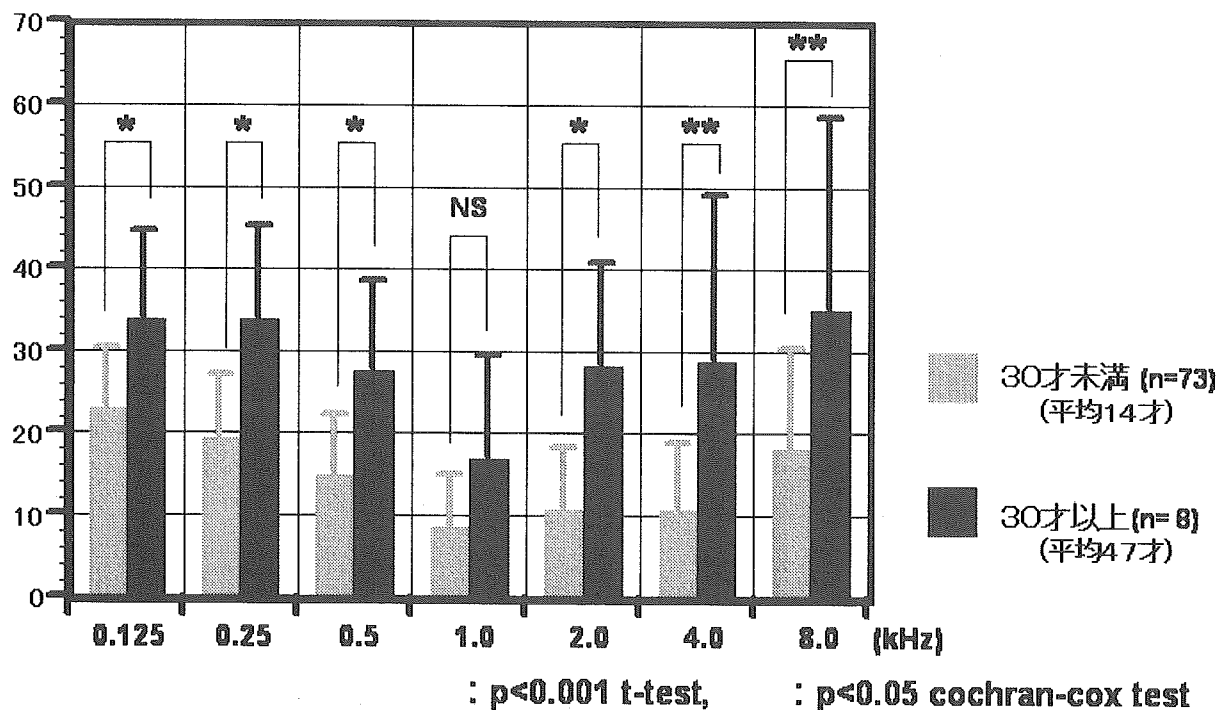


図3. 聴力と年齢

ADHの正常値	出典
1.75 – 4.5 pg/ml	(n=10, 1 mo – 15ys, Feigin R, et al., 1977)
5.25 ± 1.0 pg/ml	(n=8 infants, Waters C, et al., 1982)
1.42 ± 1.11 pg/ml	(n=11, 11-17 ys, Rittig S, et al., 1989)
3.64 ± 1.35 pg/ml	(n=20 6-15 ys, Wille S, et al., 1994)

3. 内リンパ水腫モルモットの HVOR と自発眼振

柿本章伸, 竹田泰三, 田口大藏, 西岡利恵
(高知大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

メニエール病の病理組織学的特長は内リンパ水腫であることはよく知られている。この病理組織学的特徴を有するメニエール病のモデル動物として、内リンパ管・囊閉塞動物がある。このモデル動物を使って蝸牛機能に関する報告は多いが、前庭機能に関する報告はごくわずかである。そこで、われわれは、このメニエール病のモデル動物を用いて、前庭機能について HVOR と自発眼振を指標に検討したので報告する。

【方法】

有色モルモットを使用し、左耳に内リンパ管・囊閉塞術を施行することにより内リンパ水腫動物を作成した (1, 2)。コントロール動物として、内リンパ囊を露出するのみの sham operation を行った。HVOR 測定は、内リンパ水腫動物 5 匹とコントロール動物 3 匹に対し行った。測定装置は、赤外線システムを採用した。図 1 に HVOR 測定装置を示す。暗所で赤外線 CCD カメラを用いモルモットの眼球を撮影した。この画像を元に、瞳孔の動きから楕円近似により眼球運動を求め、眼振の緩徐相速度を算出し、HVOR を求めた。回転刺激は振子用回転刺激とし、周波数 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 Hz, 最大角速度 45 度毎秒に設定した。

自発眼振の観察は、内リンパ水腫動物 10 匹とコントロール動物 3 匹に対し行った。測定装置は、HVOR 測定装置を用い、回転刺激を与えない状態で暗所にて行った。

【結果】

図 2 に内リンパ水腫動物の HVOR gain の経時変化を示す。HVOR gain は術後 1 週目で最低値となり、2 週目から回復傾向を認めた。4 週目以降は術前と差を認めない。図 3 にコントロール動物の HVOR gain の経時変化を示す。コントロール動物では、術前後において HVOR gain に有意の差は認められなかった。

自発眼振に関しては、内リンパ水腫動物 10 匹中 2 匹に認めたが、コントロール動物には認めなかった。自発眼振を認めた内リンパ水腫動物 Case 1 は術後 4 週目に刺激性眼振を認めた。Case 2 は術後 1 週目に麻痺性眼振 (非手術側に向かう眼振) を認め、術後 4 週目に刺激性眼振 (手術側に向かう眼振) を認めた。

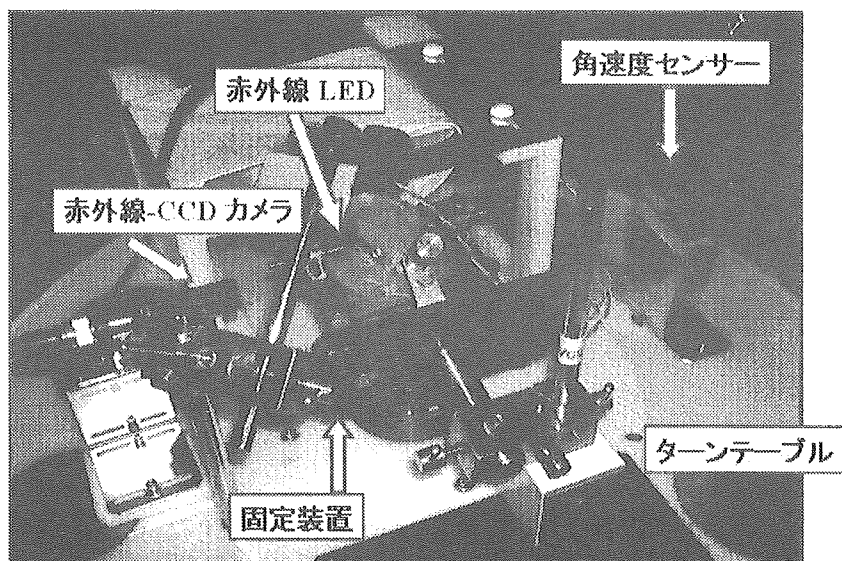


図1 HVOR 測定装置

赤外線システムにより暗所で眼球運動を観察できるようになっている。

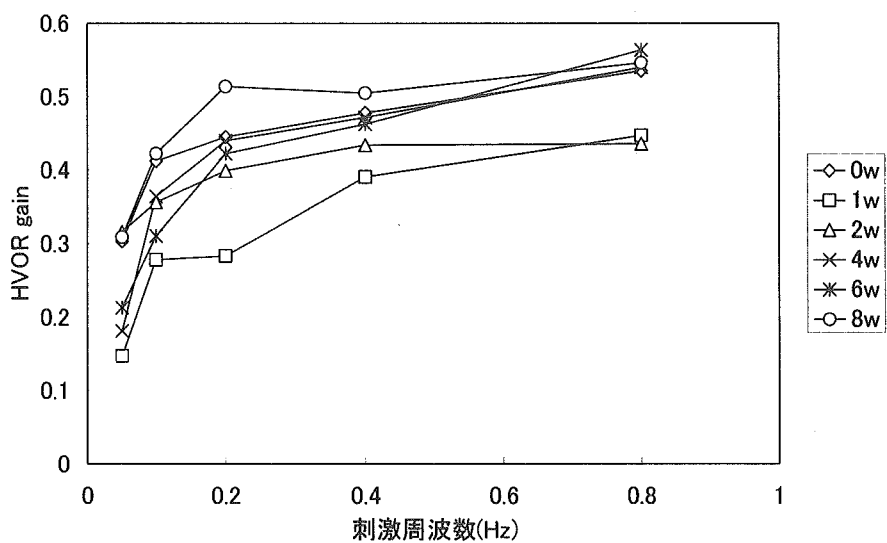


図2 内リンパ水腫動物の HVOR gain の経時的変化

術後1週目で最低値となり、2週目から回復傾向をします。4週目以降は術前と差を認めない。

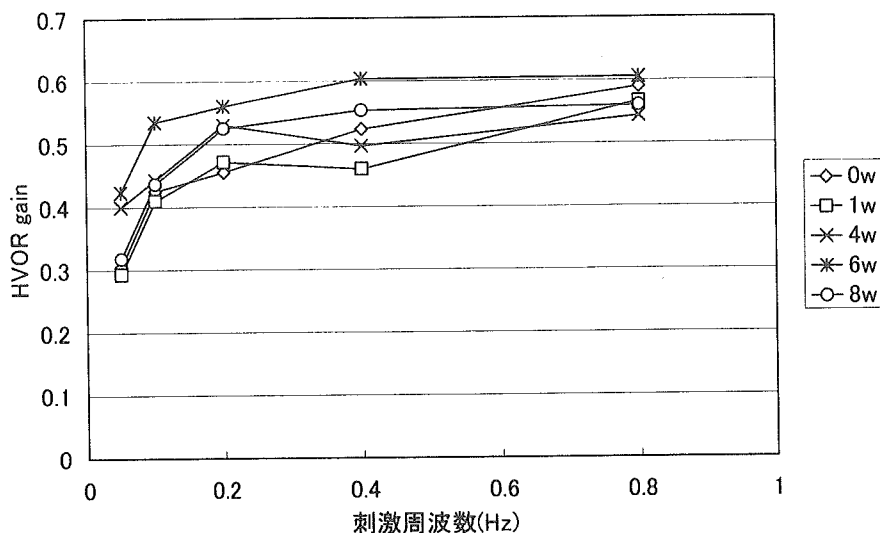


図3 コントロール動物の HVOR gain の経時変化

コントロール動物では、HVR gain に有意の差は認められなかった。

[考察]

今回の結果から、内リンパ水腫動物に HVOR gain の低下が一過性に認められたことは、前庭機能の低下が起きたと考えられる。さらに、術後2週目から HVOR gain が回復してきていることは、中枢代償が進行していると考えられる。また、この HVOR gain の変化は、コントロール動物では認められなかったことから、手術による小脳障害などはないと考える。

自発眼振に関しては、10例中2例の内リンパ水腫動物に認められ、コントロール動物では認めなかったことから、内リンパ水腫動物においてめまい発作が誘発されている可能性を示唆している。

今回の研究では、モルモット内リンパ水腫動物で、前庭機能障害が発生していることとめまいを誘発していることがわかった。これらのことから、内リンパ水腫動物はめまい発作のモデル動物としても有用と考えられた。今後さらに組織学的検討を加え、内リンパ水腫とめまい発作について検討する必要がある。

[参考文献]

- 1) Lee KS, Kimura RS: Ischemia of the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992; 112: 658-666.
- 2) Takeda T, Kakigi A, Saito H: Epidural electro-cauterization of endolymphatic sac. *Equilibrium Res Suppl* 1993; 9: 139-143.

4. ヒト内リンパ嚢における AQP2, 3, 4 および V2 receptor の発現

田口大藏, 西岡利恵, 柿木章伸, 竹田泰三
(高知大学耳鼻咽喉科)

[はじめに]

腎集合管では Vasopressin(AVP)によって水の再吸収を促進しており, その作用は V2 receptor(V2R)に AVP が結合することにより, 選択的水チャネルである Aquaporin(AQP)-2 を頂側膜に発現させることによって制御される. 実験動物においては, AQP2, 3, 4 および V2R の蛋白または mRNA が内リンパ嚢に発現していることが報告されているが, ヒトでの報告は AQP2¹⁾を除いてはない. 今回われわれは, 遅発性内リンパ水腫のヒト内リンパ嚢において AQP2, 3, 4 および V2R の発現を検討した.

[対象と方法]

遅発性内リンパ水腫のヒト内リンパ嚢を用いた. 内リンパ嚢減荷術の際に内リンパ嚢を一部採取した. 標本の採取と使用は患者の同意の下に行われた. 4%PFA+PBS で 4°C overnight で固定した. Tissue Tek に包埋し, クライオスタットで薄切(7µm)した. 10%正常ヤギ血清でインキュベート後, 一次抗体で 4°C overnight し, 続いて二次抗体(Alexa 546 anti-rabbit IgG)で 6 時間インキュベートした. 50%グリセロールでマウントし, 共焦点レーザー顕微鏡(Zeiss, LSM410)にて鏡検した.

[結果]

内リンパ嚢において, AQP2, 3, 4 および V2R は内腔上皮に強い発現を認めた(図 1-4).

[考察]

われわれはこれまで, 内耳での AVP の発現, また AVP 投与における内リンパ水腫形成など, 内リンパ水腫と AVP の関連について報告してきた. 蝸牛および内リンパ嚢においては, V2R および AQP2 の mRNA が発現し, AVP により up-regulate すること²⁾, また, V2R の antagonist である OPC-31260 は急性投与により, V2R および AQP2 の mRNA が down-regulate すること³⁾などをすでに報告した. 生理実験では, AVP 慢性投与では内リンパ水腫を惹起し⁴⁾, 内リンパ水腫動物に OPC-31260 を慢性投与することにより, 水腫は減少し, collapse を起こすこと³⁾がわかった. これらの結果から, AVP は内耳水代謝に重要な役割を担っており, メニエール病などの内リンパ水腫疾患の病態への関与も示唆される.

今回われわれは, 遅発性内リンパ水腫のヒト内リンパ嚢において AQP2, 3, 4 および V2R の局在を初めて報告した. この結果から, ヒト内リンパ嚢においても, 腎臓と同じように AQP2, 3, 4 および V2R が水代謝において重要な役割を果たしていると考えられる. また, ヒトにおいても, AVP-AQP2 システムの破綻により内リンパ水腫が引き起こされる可能性がある. 従って, 今後は正常人と内リンパ水腫症例の内リンパ嚢における AQP2, 3, 4 および V2R の発現量の違いを検討する必要がある.

[参考文献]

- 1) Couloigner V, et al. Aquaporin-2 in the human endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol.* 2004;124:449-53.
- 2) Sawada S, et al. Aquaporin-2 regulation by vasopressin in the rat inner ear. *Neuroreport.*