

- 1) Takahashi M, Sekine M, Ikeda T, Watanuki K, Hakuta S, Takeoka H. Effect of microgravity on spatial orientation and posture regulation during Coriolis stimulation. Acta Otolaryngol 2004;124:495-501.
- 2) Watanuki K, Takahashi M, Ikeda T. Perception of surrounding space controls posture, gaze, and sensation during Coriolis stimulation. Aviat Space Environ Med 2000;71:381-387.

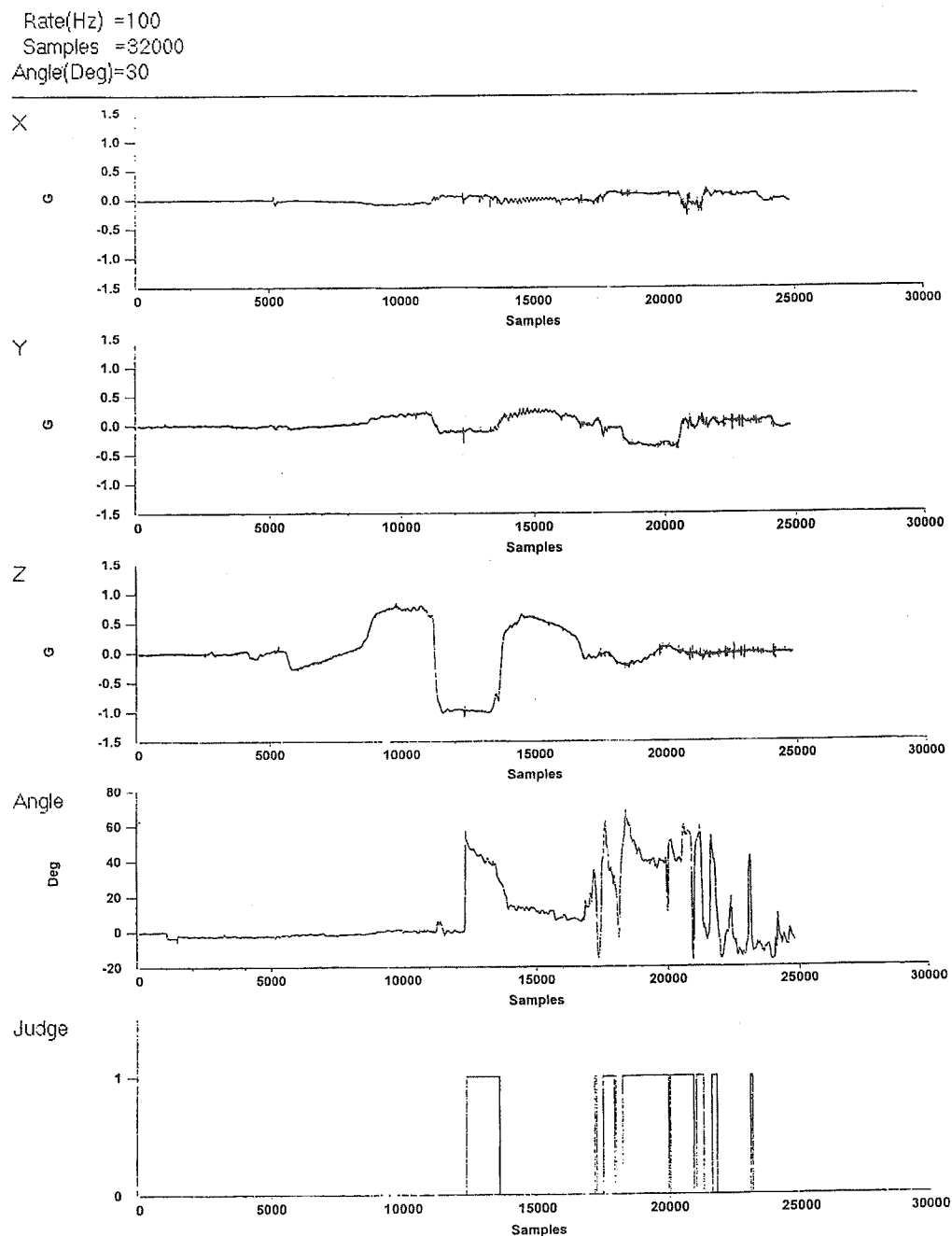


図1. 航空機実験のパソコン記録の一例 (5分間).

上から左右, 前後, 上下の直線加速度記録, 頭部傾斜角度記録, 傾斜角度が40度以上か否かの標識. 3段目の上下の加速度記録で, 1.8G から μ G に移行しているのがわかる. 記録を分析したのは, 慣性入力がもっとも作用する1段目の左右方向への加速度記録である.

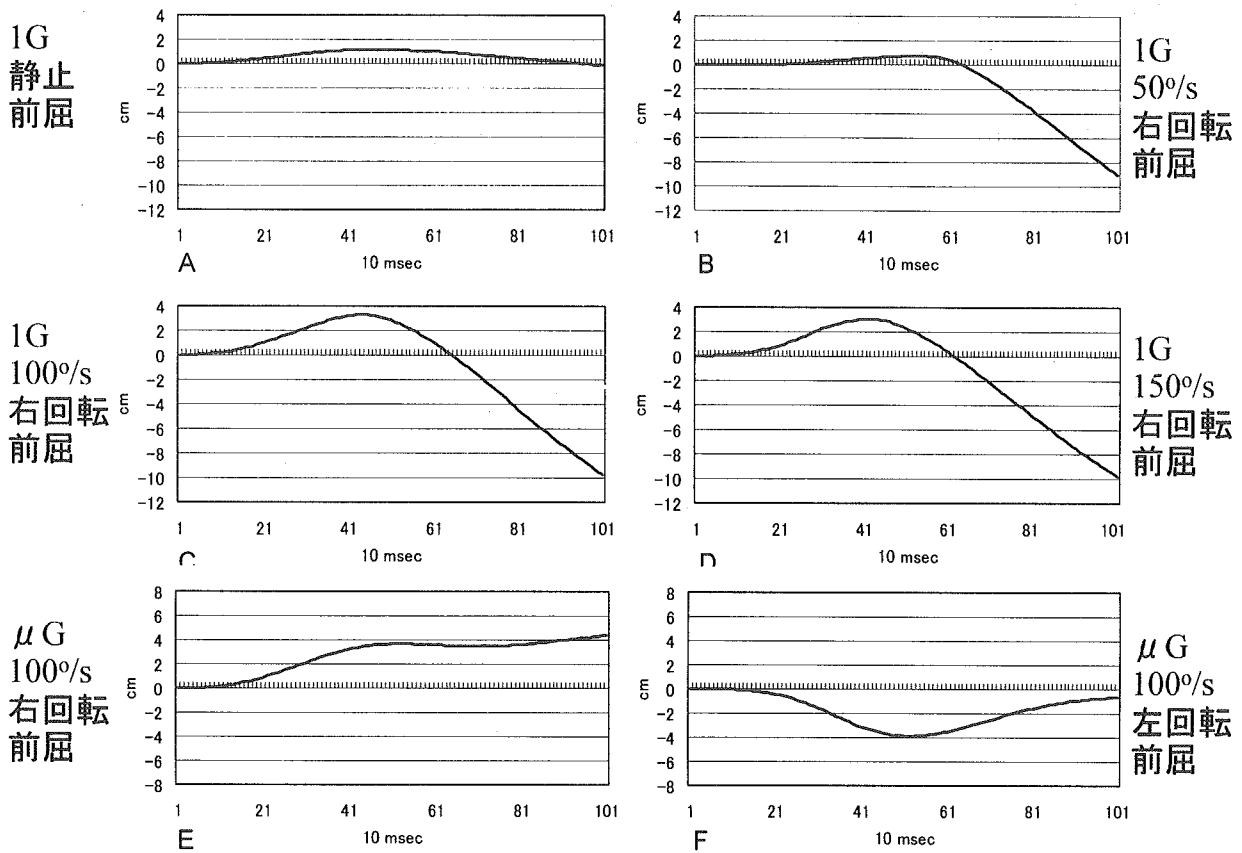


図2. 直線加速度記録から再現した、頭部前屈から1秒間の上体の移動距離。

1Gの静止前屈では上体移動はほとんど見られない。1Gの右回転中の前屈で、明らかに上体は左方に移動し、回転速度と無関係に約10cmであった。また左方移動の直前にわずかに右方への移動が記録されている。μGの100度/秒、右回転の前屈では上体は約4cm右方に移動し、左回転中の前屈では同様に左方に4cm移動している。

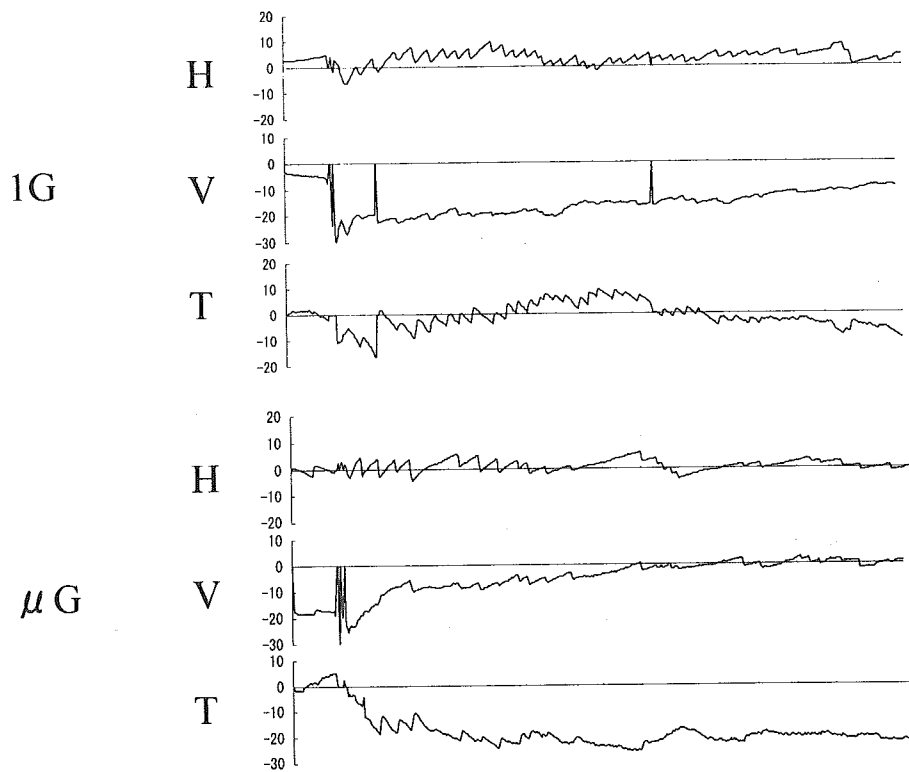


図 3. 右回転中前屈の眼球運動ビデオ記録の、同一被験者における 3D 解析結果.
1G と μ G で水平成分 (H), 垂直成分 (V), 回旋成分 (T) に明らかな違いが見られない.

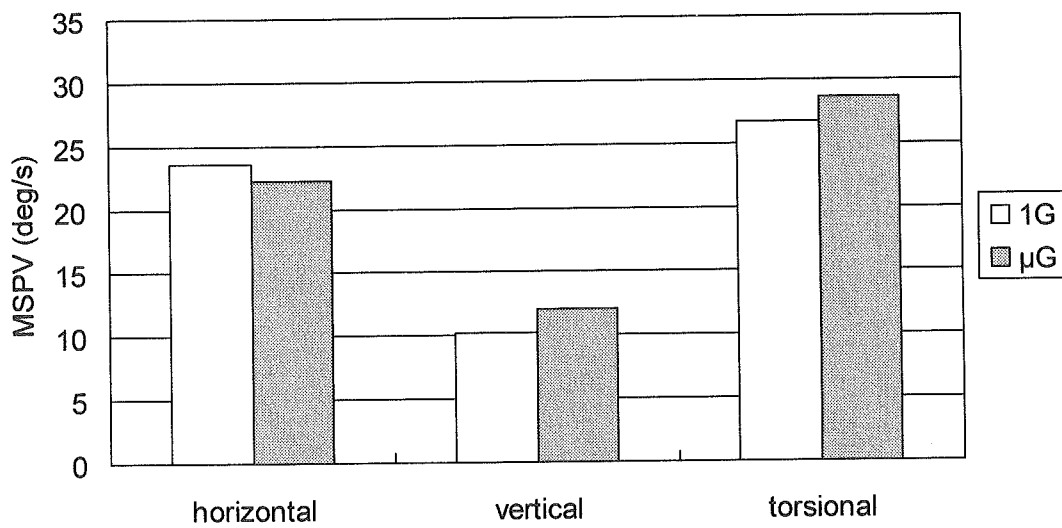
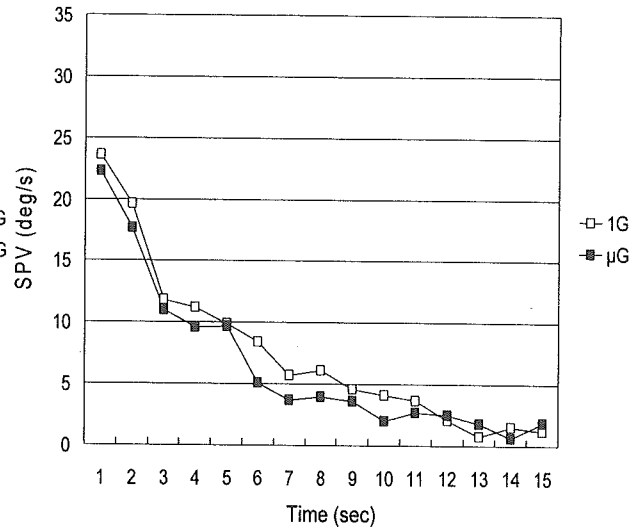
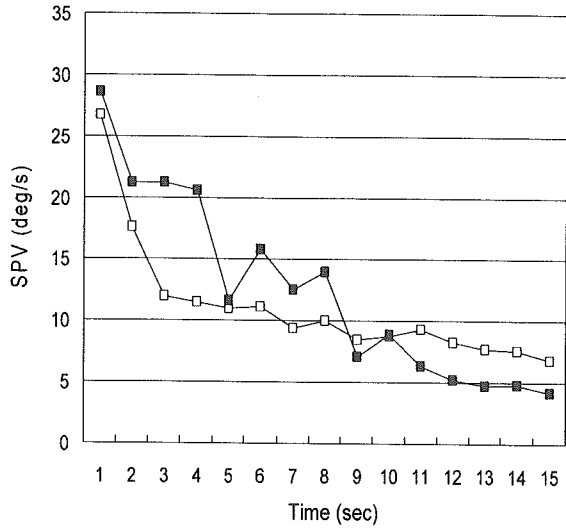


図 4. 1G と μ G における眼球運動の比較.

100 度/秒回転中の頭部前屈直後の水平, 垂直, 回旋成分の最大眼球緩徐相速度の 5 名の平均(度/秒).
1G と μ G で明らかな違いは見られない.



回旋成分

水平成分

図5. 100度/秒回転中の頭部前屈後の眼球緩徐相速度の減衰過程の平均値。
回旋成分も水平成分も1GとμGで明らかな違いが見られない。

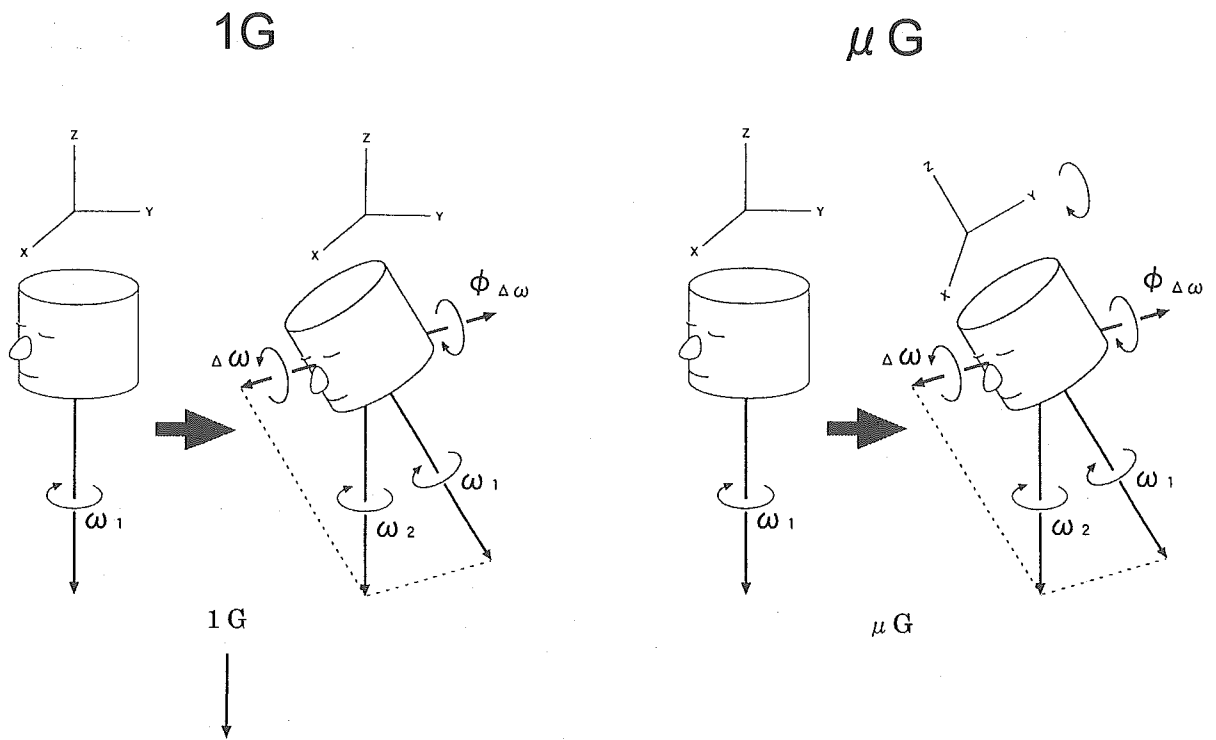


図6. 1GとμGの前庭反射の違いの説明。

1Gでは重力が脳内の外界座標 (XYZ) のZ軸として機能する。慣性入力 $\phi \Delta\omega$ はこの座標を基準として移動感覚を生み、身体座標に変換され、慣性入力に忠実な姿勢変化と眼球運動を誘発する。μGでは重力を欠くため、脳内の外界座標の基準が任意となるため、慣性入力 が身体座標や移動感覚に出力されない。しかし、頭部基準に対する慣性入力は有効なため、前庭眼反射は維持される。

2 1. モルモット内耳での TRPV 1, TRPV 4 の局在

工田昌也, 平川勝洋

(広島大学病院耳鼻咽喉科頭頸部外科)

[はじめに]

侵害受容体(transient receptor potential subfamily V; TRPV)は熱, 酸, 浸透圧などの様々な非特異的侵害刺激を感知してカルシウムイオンを細胞内に流入させ, 脱分極による細胞興奮を導く受容体であり^{1,2)}, TRPV の最初のメンバーである TRPV1 はカプサイシンの受容体として 1997 年に初めてラットの後根神経節よりクローニングされ³⁾, 現在までに温度上昇の程度, pH, 浸透圧など少しずつ受容する刺激の種類および受容体の反応性も異なる 4 つのサブファミリーが報告されている. 内耳においても最近 TRPV の存在が示唆されるようになってきており, 様々な役割を持つことが推察されている⁴⁻⁷⁾. 今回, 我々はモルモット内耳での TRPV1 と TRPV4 の局在を免疫組織学的に明らかにしその役割について検討を加えた.

[対象と方法]

プライエル反射正常の成熟, ハートレー系モルモット (体重 250-300g) をネンブタールによる深麻酔下に 4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定後, 断頭, 蝸牛, 末梢前庭器, 内リンパ嚢を摘出した. 試料は 1.5% Triton X-100 にて処理した後, 抗 TRPV1 抗体 (トランスジェニック, 株), 抗 TRPV4 抗体 (Alomone Labs Ltd) を用いて, LSAB 法により免疫染色を行い JB-4 にて包埋後, 4 μ m の厚さで切片を作製し光顕にて観察した.

低浸透圧刺激による細胞内カルシウムの変化について, 対象には TRPV4 の発現が確認された血管条を用い, 5 μ g/ml の fluo4-AM を 37°C で 45 分間ローディングし, 低浸透圧刺激による細胞内カルシウム濃度の変化を経時的に蛍光顕微鏡にて観察した.

[結果]

TRPV1 の発現はコルチ器では内外有毛細胞, 支持細胞, 蝸牛神経節細胞に認められたが, 血管条での発現は殆ど認められなかった. 前庭器では感覚細胞, 前庭神経節細胞に発現が認められ, 移行上皮, 暗細胞での発現は弱く, 前庭支持細胞, 内リンパ嚢では殆ど認められなかった (図 1).

TRPV4 の発現はコルチ器では内外有毛細胞, 支持細胞で発現が認められ, 加えて血管条でも強い発現が認められた. 前庭器では感覚細胞に加えて, 前庭神経節細胞のほか, 移行上皮, 暗細胞, 内リンパ嚢上皮細胞で強い発現が認められた (図 2).

血管条のカルシウム濃度は低浸透圧刺激により経時的に上昇し, 40-60 秒後にピークになった.

[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^{5,6)}. 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^{8,9)}. 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^{8,9)}, 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^{4,7)}。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。^{10,11)}。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。

[参考文献]

- 1) O'Neil RG, Brown RC. The vanilloid receptor family of calcium-permeable channels: Molecular integrators of microenvironmental stimuli. *News Physiol Sci* 2003; 18: 226-31.
- 2) Voets T, Nilius B. TRPs make sense. *J membr Biol* 2003; 192: 1-8.
- 3) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-24.
- 4) Liedtke W, Choe Y, Marti-Renom MA, Bell AM, Denis CS, Šali A, Hudspeth AJ, Friedman JM, Heller S. Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor. *Cell* 2000; 103: 525-35.
- 5) Zheng J, Dai C, Steyger PS, Kim Y, Vass Z, Ren T, Nuttall AL. Vanilloid receptors in hearing: Altered cochlear sensitivity by vanilloids and expression of TRPV1 in the organ of Corti. *J Neurophysiol* 2003; 90: 444-55.
- 6) Balaban CD, Zhou J, Li H-s. Type I vanilloid receptor expression by mammalian inner ear ganglion cells. *Hear Res* 2003; 175: 165-70.
- 7) Dai C, Steyger PS, Lee H, Caterina MJ, Nuttall AL. Expression of OTRPC4 in the rat inner ear. *Abstr Associ Res Otolaryngol* 2002; 25: 607.
- 8) Vass Z, Bari F, Jancso G. Possible involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves in the regulation of cochlear blood flow in the guinea pig. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1994; 114: 156-61.
- 9) Vass Z, Brechtelsbauer PB, Nuttall AL, Miller JM. Nitric oxide mediates capsaicin-induced increase in cochlear blood flow. *Hear Res* 1996; 100: 114-9.
- 10) Dulon D, Aran JM, Schacht J. Osmotically induced motility of outer hair cells: implications for Meniere's disease. *Arch Otorhinolaryngol* 1987; 244: 104-7.
- 11) Lapeyre PN, Cazals Y. Guinea pig vestibular type I hair cells can show reversible shortening. *J Vestib Res* 1990; 91: 241-50.

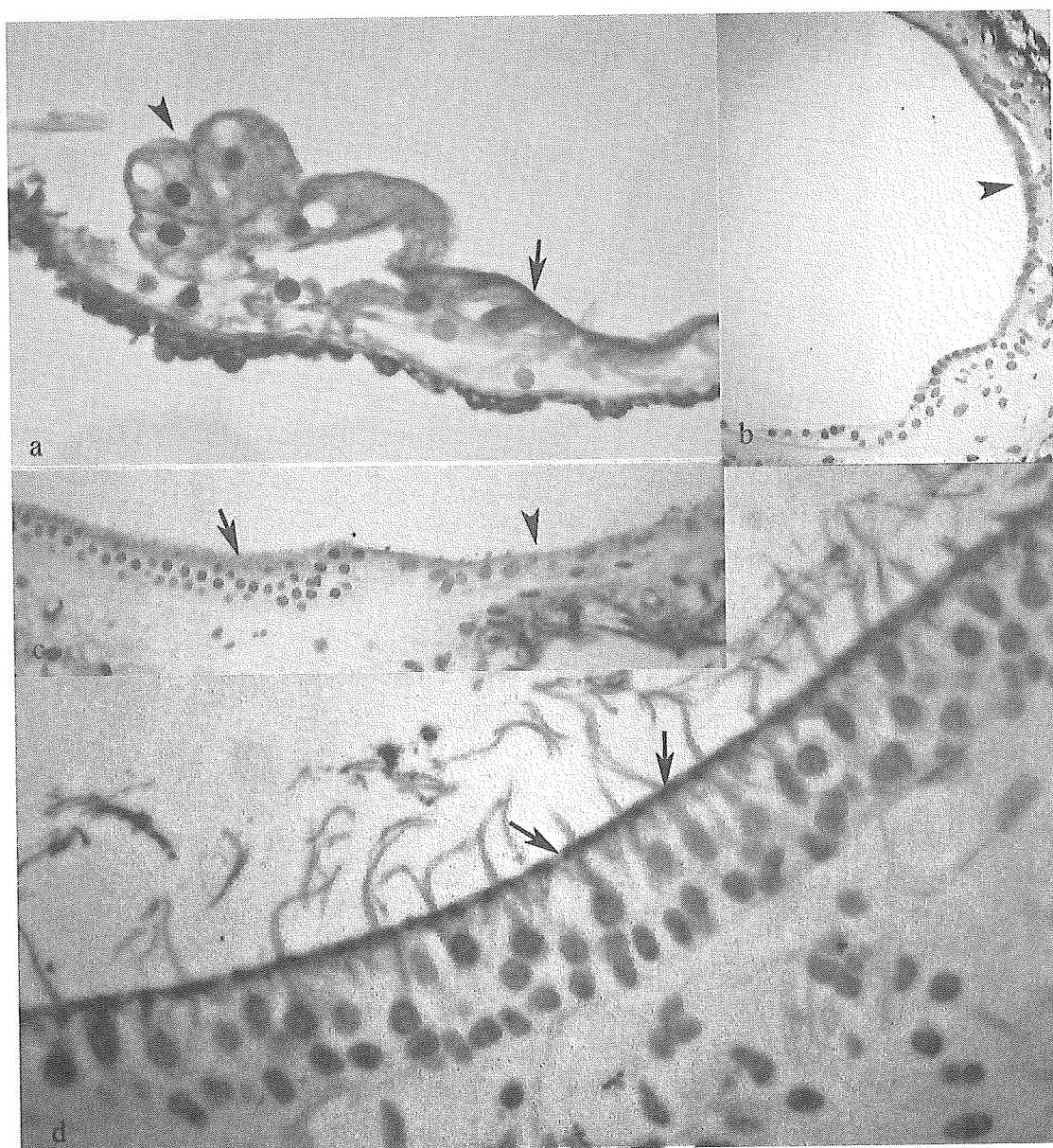


図 1

TRPV1 の発現はコルチ器外有毛細胞 (a, ↑), 支持細胞 (a, ↵), に認められ, 血管条 (b, ↵) での発現は殆ど認められなかった. 前庭器では感覚細胞(d, ↑)に発現が認められ, 移行上皮(c, ↵), 暗細胞 (c, ↑)での発現は弱かった.

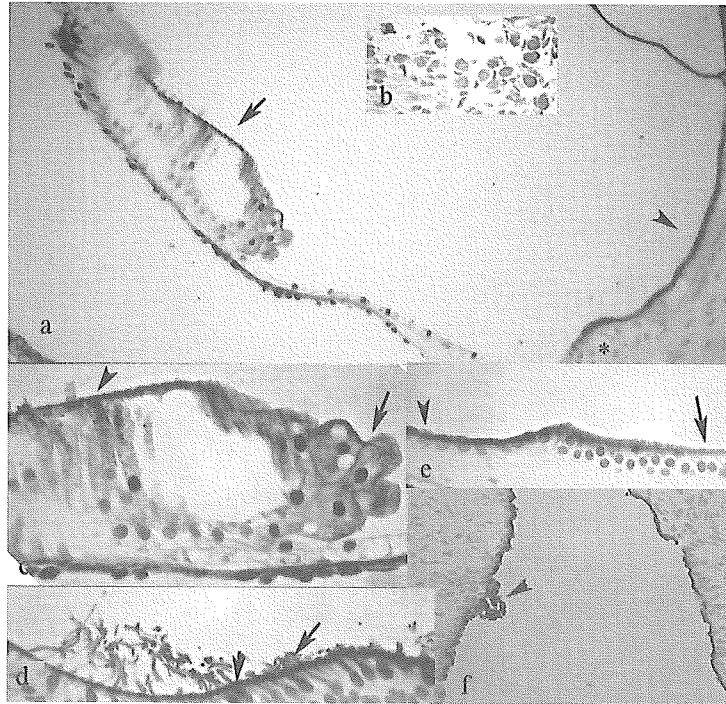


図 2

TRPV4 の発現はコルチ器では内外有毛細胞 (c, \leftarrow), 支持細胞 (c, \uparrow) で発現が認められ(a, \uparrow), 加えて血管条(a, \leftarrow), 蝸牛神経節 (b) でも強い発現が認められた. 前庭器では感覚細胞 (d, \uparrow) に加えて, 移行上皮(e, \uparrow), 暗細胞(e, \leftarrow), 内リンパ嚢上皮細胞 (f, \leftarrow) で強い発現が認められた.

22. メニエール病に対する抗酸化剤の治療効果について — 難聴に対する効果を中心として —

工田昌也, 平川勝洋
(広島大学病院耳鼻咽喉科頭頸部外科)

【はじめに】

メニエール病の治療には急性期には炭酸水素ナトリウム, 鎮静剤, 鎮暈剤などが用いられるが, 発作自体は長くても数日程度で軽快する。しかし, 発作を繰り返すためその予防として利尿剤, 内耳循環改善剤, 自律神経調節剤, 鎮静剤, 抗不安剤, 抗うつ剤などが用いられ, なかでも内リンパ水腫の改善のためにイソソルビドが多く使用されている。メニエール病の3大症状のうちめまい発作は長期経過で見ると自発的に寛解していく傾向がある。一方, 聴力および耳鳴などの聴覚症状は変動しがたく著明に自然寛解はしない傾向にあると推察されている¹⁻⁴⁾。実際, 現在, 頻用されているイソソルビドの治療効果もめまいに対しては比較的有効であるが難聴, 耳鳴に対しては有効性が低く, 各種治療にも関わらず難聴が次第に進行していく例のあることは良く知られており, 患者のQOLを悪化させる大きな要因となっている⁴⁾。我々は各種内耳障害の発生機序に関する研究で内耳感覚細胞の障害にはフリーラジカルが大きく関与していること, フリーラジカルを制御することで内耳障害の予防, 治療ができる可能性があることを明らかにしてきた⁵⁻⁷⁾。これらのことを基礎として, 従来の治療でコントロール不良であったメニエール病患者に対して抗酸化剤を投与し, その治療効果を検討した結果, めまいのみならず難聴の改善にある程度の効果を挙げることができた⁸⁾。しかし, 抗酸化剤による治療については1) 本当に効果があるのか? 2) 聴力障害に対する効果, 適応は?, 3) 効果的な抗酸化剤の使用方法は?, など不明な点が多く残されている。そこで今回我々はこれらの点について, これまでの研究ならびに過去の報告例に基づいて検討を行った。

【対象と方法】

今回, 対象とした疾患はメニエール病, 老人性難聴, シスプラチン難聴, 突発性難聴とした。使用した抗酸化剤は, レバミピド (ムコスタ®) 300mg/日, ビタミンC (シナール®) 600mg/日, グルタチオン (タチオン®) 600mg/日, ポラプレジック (プロマック®) 150mg/日, などであり, これらを症例に応じて原則として8週間以上経口投与した。メニエール病⁹⁾, 老人性難聴⁹⁾ならびにシスプラチン難聴¹⁰⁾に対する成績はすでに報告したものをもとに検討した。

また, 抗酸化剤の一種である α -lipoic acidの効果については, 難治性のステロイド依存性感音難聴の1例にサプリメントとして市販されている α -lipoic acid (Nature's Life, 7180 Lampson Ave., Garden Grove, CA 92841 USA) 600mg/日を投与するとともに過去の文献¹¹⁻¹⁴⁾による考察を行なった。

【結果】

1) 抗酸化剤の治療効果

難治性, すなわち通常の内服治療によりコントロール不良であったメニエール病症例の検討で1年経過した時点でめまいは著明改善: 16/25, 改善: 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⁸⁾。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⁹⁾。

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⁹⁾。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¹⁰⁾。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⁸⁾ (図 1)。

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(図 2)。

[考察]

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^{5,7)}。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⁸⁻¹⁰⁾。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¹⁵⁾。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¹⁶⁻¹⁹⁾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¹¹⁻¹³⁾、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¹⁴⁾、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²⁰⁾、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。

【参考文献】

- 1) 竹森節子：メニエール病の長期観察.厚生省特定疾患 前庭機能異常調査研究班平成7年度研究報告書.142-143,1996.
- 2) 竹田泰三：メニエール病難聴の長期観察.厚生省特定疾患 前庭機能異常調査研究班平成7年度研究報告書.144-145,1996.
- 3) 松永 喬, 他：メニエール病の長期観察例の検討.厚生省特定疾患 前庭機能異常調査研究班平成7年度研究報告書.146-147,1996.
- 4) 山中敏彰, 他.メニエール病に対する薬物療法の短期および長期評価-自然経過を考慮した検討-. *Equilibrium Res* 56:594-600,1997.
- 5) Takumida M, Zhang DM, Anniko M: Localization of nitric oxide synthase isoforms (I, II and III) in the endolymphatic sac of the guinea pig. *ORL* 59:317-321,1997.
- 6) Takumida M, Anniko M, Popa R: Possible involvement of free radicals in lipopolysaccharide-induced labyrinthitis in the guinea pig: a morphological and functional investigation. *ORL* 60:246-253,1998.
- 7) Takumida M, Popa R, Anniko M: Free radicals in the guinea pig inner ear following gentamicin exposure. *ORL* 61:63-70,1999.
- 8) Takumida M, Anniko M, Ohtani M: Radical scavengers for Meniere's disease after failure of conventional therapy: a pilot study. *Acta Otolaryngol* 123:697-703,2003

- 9) Takumida M, Anniko M: Radical scavengers: A remedy for presbycusis. A pilot study. *Acta Otolaryngol* 125:1290-1295,2005
- 10) 工田昌矢, 夜陣紘治: 抗酸化剤による CDDP 難聴の治療. *耳鼻臨床* 2000 : 93:533-539.
- 11) 宮竹 昭, 他: 感音系難聴に対するチオクタンの効果について. *耳鼻臨床* 53:25-29,1960
- 12) 大沢林之助, 他: 神経難聴に対するチオクタンの使用経験. *耳喉* 32:687-693,1960
- 13) 小川常二, 他: チオクタンによる感音系難聴及び耳鳴の治療成績. *耳喉* 34:507-511,1962
- 14) Raponi G, Alpini D, Volonte S, Capobianco S, Cesarani A: The role of free radicals and plasmatic antioxidant in Meniere's disease. *Int Tinnitus J* 9:104-108,2003.
- 15) 村田保博, 伊藤靖郎, 半田由紀, 田部哲也, 北原 哲: 抗酸化剤投与後に症状の著明改善が得られたメニエール病症例. *Equilibrium Res* 64:421,2005
- 16) Conlon BJ, Aran JM, Erre JP, Smith DW: Attenuation of aminoglycoside-induced cochlear damage with the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Hear Res* 128:40-44,1999.
- 17) Horiike O, Shimogori H, Ikeda T, Yamashita H: Protective effect of edaravone against streptomycin-induced vestibulotoxicity in the guinea pig. *Eur J Pharmacol* 464:75-78,2003.
- 18) Horiike O, Shimogori H, Yamashita H: Effect of edaravone on streptomycin-induced vestibulotoxicity in the Guinea pig. *Laryngoscope* 114:1630-1632, 2004.
- 19) Fentoni AR, Sergi B, Scarano E, Paludetti G, Ferraresi A, Troiani D: Protective effects of α -tocopherol against gentamicin-induced oto-vestibulo toxicity: an experimental study. *Acta Otolaryngol* 123:192-197,2003.
- 20) Joachims HZ, Segal J, Golz A, Netzer A, Goldenberg D: Antioxidants in treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otol Neurotol* 24: 572-5,2003.

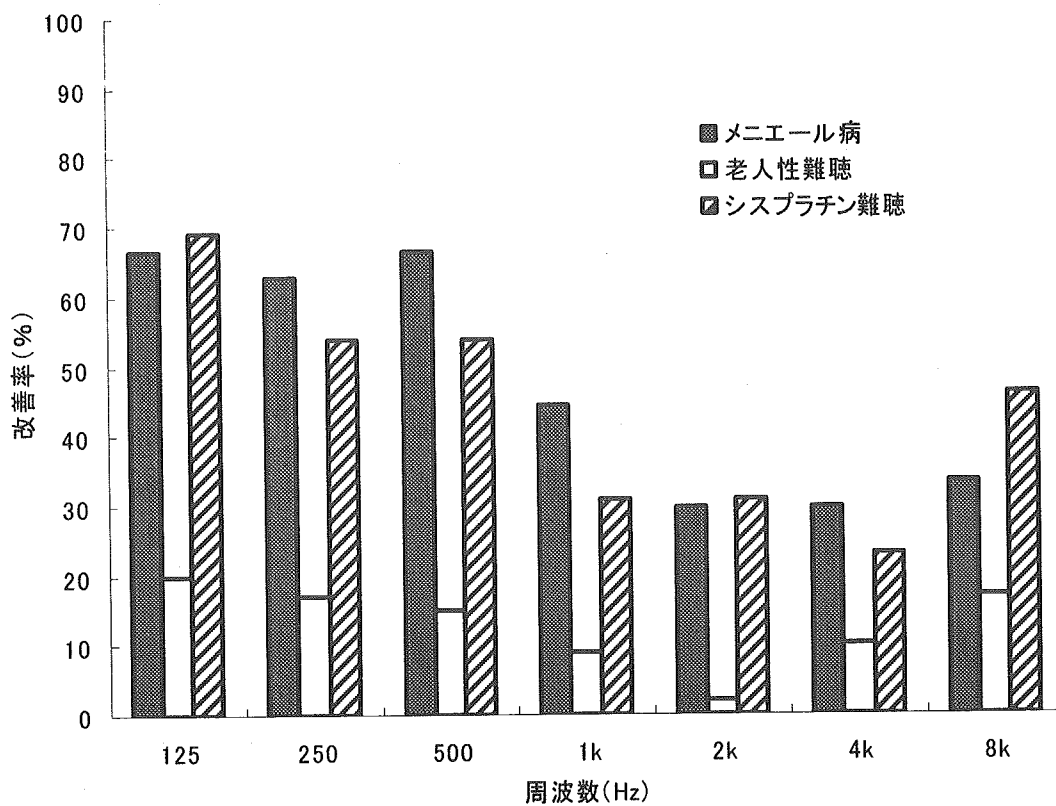


図 1 : 各種難聴に対する抗酸化剤の治療効果

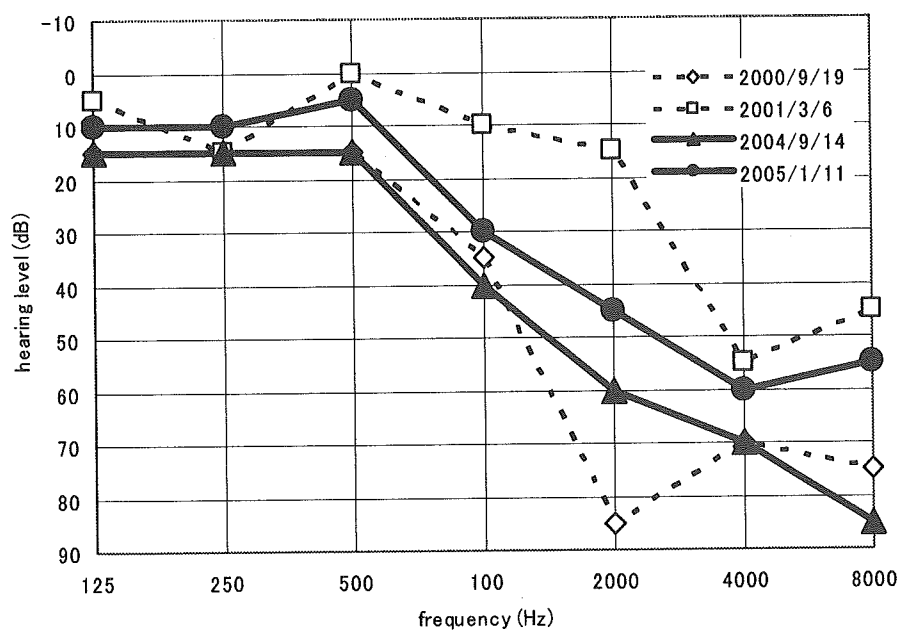


図 2 : 症例 29 歳, 女性, 左ステロイド依存性感音難聴

23. 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

武田憲昭, 関根和教, 佐藤 豪 (徳島大学耳鼻咽喉科)

六反一仁 (徳島大学ストレス制御医学)

[はじめに]

ストレスがメニエール病のめまい発作の発症に密接に関係していることが、繰り返し報告されている(1-3)。しかし、ストレス反応は複雑系であり、個体差が大きく、定量的な評価が困難であった。本研究ではストレス解析用 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。

[対象と方法]

対象は、メニエール病患者 2 名であり、44 歳女性は発作期 1 回、急性期 2 回、間欠期 1 回の 4 サンプルを採取し、43 歳女性は発作期 2 回、急性期 2 回、間欠期 1 回の 5 サンプルを採取し、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 2 時間後のストレス関連遺伝子の発現変化を測定した。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 DNA チップ (マイクロアレイ) 技術は、複雑系の反応の評価に最適である。我々の開発したストレス評価用 DNA マイクロアレイ (国内外特許出願) の搭載遺伝子は、UniGene database of National Center for Biotechnology Information より選択したストレスホルモン、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(4)。搭載遺伝子リストは <http://www.hitachi.co.jp/> にて公開している。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。

[結果]

2 名のメニエール病患者の急性期および発作期におけるストレス関連遺伝子の発現変化を、クラスター解析した。急性期、発作期には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 (図 1)。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 (図 2)。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に主に炎症系関連サイトカインの遺伝子であった (図 3)。

次に、カロリックテストによるストレス関連遺伝子の発現変化を検討した。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変化を、クラスター解析した。カロリックテストによるめまい発作誘発では、2 倍以上もしくは 1/2 以下に発現が変化するストレス関連遺伝子は認められなかった (図 4)。

[考察]

ストレス解析用 DNA マイクロアレイを使用し、2 名のメニエール病患者の病期とストレス関連遺伝

子発現の関係を評価したところ、急性期および発作期では間欠期に比べて、44歳女性患者では57遺伝子、43歳女性患者163遺伝子が2倍以上もしくは1/2以下に発現変化した。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。メニエール病患者では、ストレスがめまい発作の誘引となることが報告されている1-3)。またメニエール病患者の3/4には、めまい発作の誘引となるストレスを自覚しているとの報告がある5)。このことから、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。

一方、めまい発作自体がメニエール病患者の不安やパニックを引き起こし、ストレス反応を誘発している可能性も考えられる。しかし、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。このことから、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43歳女性患者では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44歳女性患者では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。

メニエール病のめまい発作に関連するストレス関連遺伝子の発現変化を評価して発作を予想したり予防したりすることができれば、ストレス解析用DNAマイクロアレイがメニエール病をコントロールするための有用なツールとなることが期待される。

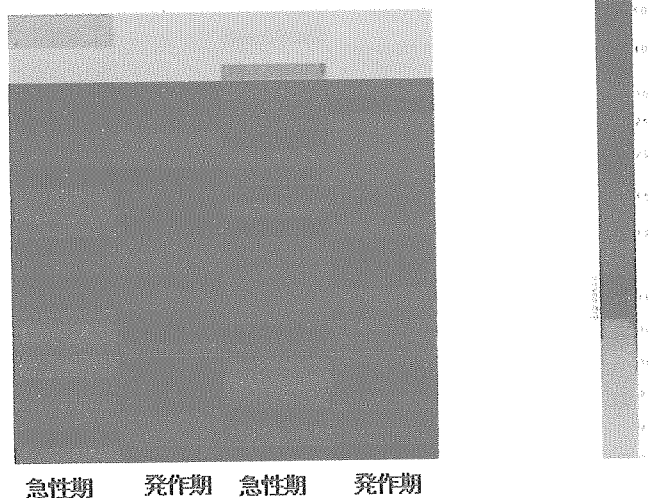
【参考文献】

- 1) Andersson G, Hagnebo C, Yardley L: Stress and symptoms of Ménière's disease: a time-series analysis. *J Psychosom Res* 1997; 43: 595-603.
- 2) Horner KC, Cazals Y: Stress in hearing and balance in Ménière's disease. *Noise Health* 2003; 5: 29-34
- 3) Takahashi M, Ishida K, Iida M, Yamashita H, Sugawara K: Analysis of lifestyle and behavioral characteristics in Ménière's disease patients and a control population. *Acta Otolaryngol.* 2001; 121: 254-256.
- 4) Morita K, Saito T, Ohta M, Ohmori T, Kawai K, Teshima-Kondo S, Rokutan K: Expression analysis of psychological stress-associated genes in peripheral blood leukocytes. *Neurosci Lett.* 2005; 381: 57-62.
- 5) Sawada S, Takeda T, Saito H: Antidiuretic hormone and psychosomatic aspects in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 1997; Suppl 528: 109-112.

図3

メニエール病患者に共通して発現変化した 26ストレス関連遺伝子

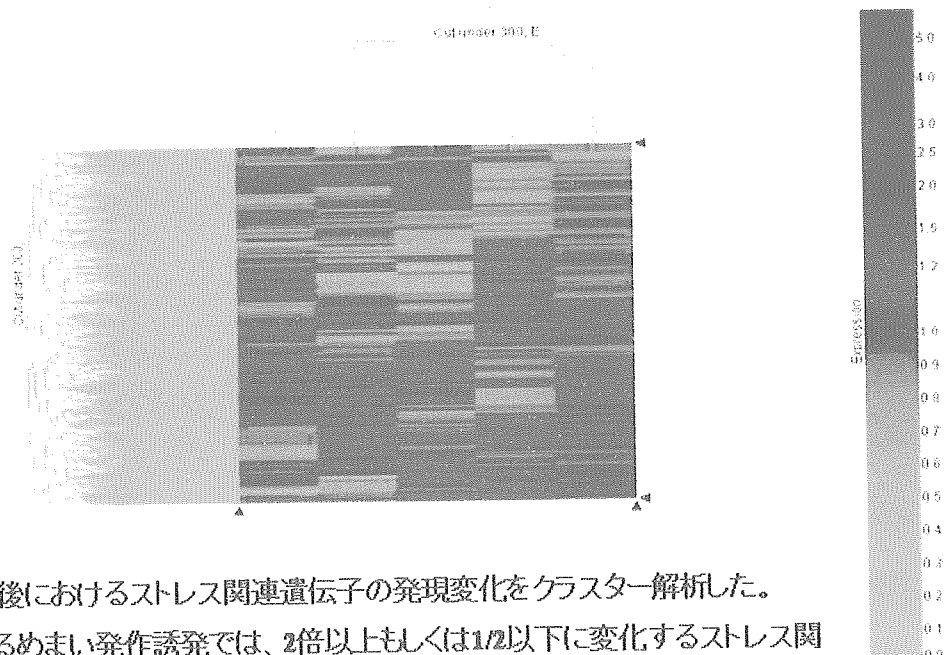
44歳女性患者 43歳女性患者



これらの26ストレス関連遺伝子には炎症系関連遺伝子が多く含まれた。

図4

カロリックテストによるストレス関連遺伝子の発現変化



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クラスター解析した。

カロリックテストによるめまい発作誘発では、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は認められなかった。

24. 遅発性内リンパ水腫症例の臨床的検討

武田憲昭 (徳島大学耳鼻咽喉科)

肥塚 泉 (聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科)

萩野 仁 (大阪市)

[はじめに]

本研究では、先行する一側高度難聴が発症時期不明である聾または聾型の難聴で、高度難聴耳に耳鳴を自覚しない遅発性内リンパ水腫 1-3)症例を対象とした。具体的には、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。

[対象と方法]

対象は、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 例である。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 4)。

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。

[結果]

遅発性内リンパ水腫典型 23 例では、同側型が 15 例、対側型が 8 例、男性 13 例、女性 10 例、発症年齢は 30 歳以内の若年発症が 14 例で、40 歳以降の中年から初老期発症が 9 例であった。

遅発性内リンパ水腫同側型 15 例の男女比は 7 : 8 であった。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 (図)。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 (表 1)。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 (表 2)。

遅発性内リンパ水腫対側型 8 例の男女比は 6 : 2 であった。良聴耳の聴力変動に回転性めまいを伴うのが 5 例、伴わないのが 3 例であった。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 (図)。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 (表 1)。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 (表 2)。

[考察]

本研究では、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た。その結果、めまいまたは良聴耳の難聴の発症年齢の分布は、30 歳未満の若年発症と、40 歳以上の中年～初老期発症の 2 群に分かれた。

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。

以上の結果から、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て矛盾しないと思われた。

[参考文献]

- 1) 亀井民雄, 野呂久公, 矢部 昂, 牧野総太: 一側性全聾の統計的観察, ならびに若年性片側全聾の特異性とメマイ疾患の好発性について. 耳喉 1971; 43: 349-358.
- 2) Nadol JB, Weiss AD, Parker SW: Vertigo of delayed onset after sudden deafness. Ann Otol Rhinol Laryngol 1975; 84: 841-846.
- 3) Schuknecht HF: Pathophysiology of endolymphatic hydrops. Arch Otorhinolaryngol 1976; 212: 253-262.
- 4) Schuknecht HF: Delayed endolymphatic hydrops. Ann Otol Rhinol Laryngol 1978; 87: 743-748.
- 5) 武田憲昭, 肥塚 泉, 西池季隆, 北原 糺, 堀井 新, 宇野敦彦, 矢野裕之, 田矢直三, 土井勝美, 荻野 仁, 久保 武: 遅発性内リンパ水腫症例の臨床的検討. 日耳鼻 1998; 101: 1385-1389.

図1

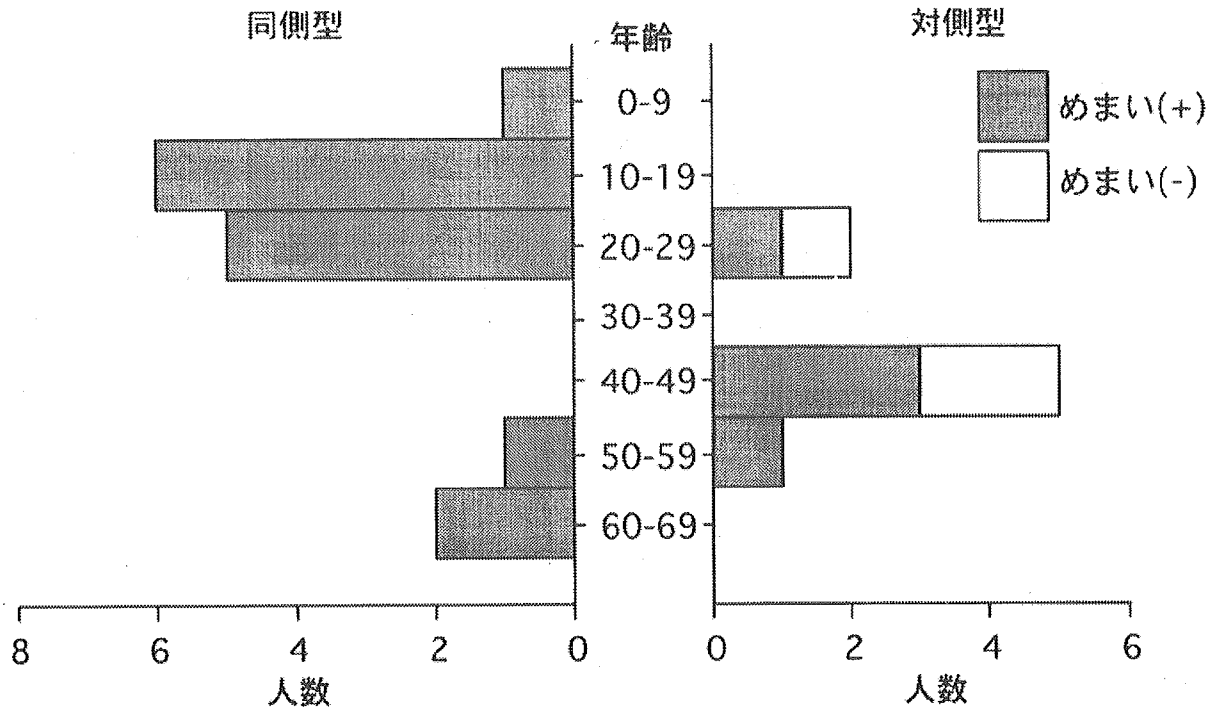


表1 遅発性内リンパ水腫症例の良聴耳の蝸电图検査

-SP/AP比の増大	
同側型	2 / 10例 (20%)
対側型	3 / 5例 (60%)

表2 遅発性内リンパ水腫症例の温度刺激検査

	同側型	対側型	
		めまい(+)	めまい(-)
CP (+)	9例	4例	
両側低下			1例
CP (-)	6例	1例	1例
未検査			1例
計	15例	5例	3例