

D. 考察

内リンパ水腫形成に AQP が深く関与することは、内リンパ液の産生、吸収の主部位と考えられている血管条と内リンパ嚢に、腎臓と比較しても劣らないほどの多種の AQP が発現することでも推測できる。特に、血管条、内リンパ嚢とも AQP2 と V2-R が発現することより、内耳の水代謝は vasopressin の制御下にあることは間違いない。血管条の水代謝機構は今回の実験でかなり判明してきた。内リンパ嚢の水代謝機構はまだ手つかずであるし、血管条のそれもさらなる検討が必要である。臨床的には、メニエール病で血漿 ADH が高いので、VP-AQP2 を介して水腫が形成されると考えることは容易である。しかし、メニエール病での血漿 ADH 上昇の機序は未解明である。浸透圧の上昇や頭痛、嘔気、嘔吐が関係ないことは今回の調査で分かった。ADH の日内変動が通常とは異なることが、メニエール病での ADH 上昇の機序を解決する 1 つの糸口を与えてくれるかもしれない。

メニエール病の発症にストレスが関与していることは古くからよく言われている。ADH 上昇の一因でもありと考えられるので精力的に調査してきた。メニエール病のストレスは、過労、不眠、精神的過労など外的因子によると考えてきたが、今回の調査を含めて一連のストレス調査で、ストレスに対する対処行動という内的要因に問題があることが判明してきた。

メニエール病の治療薬は isosorbide が有名である。理論的には、他に変わる薬がないため、味の点で薬物コンプライアンスが低いにもかかわらず用いられている。Pectin を添加した erythritol は味、内耳脱水効果の点でも極めて優れた特性を有し、将来、メニエール病の治療薬になる可能性は高い。

メニエール病の発症にどの程度アレルギーが関与しているか不明であるが、限られた症例ではロイコトリエン拮抗剤、プランルカストが有効な場合もあるかもしれない。

E. 結論

内リンパ水腫の形成に VP-AQP2 系の水代謝機構が関与している可能性は高い。ただ、メニエール病に見る ADH 上昇の機序は不明である。メニエール病患者にはストレスに対する対処行動に問題があることが判明した。蓄積したストレスが、血漿 ADH を挙げている可能性は否定できない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Akinobu Kakigi, Taizo Takeda, Shouichi Sawada, Daizo Taguchi. Antidiuretic hormone and osmolality in isosorbide therapy and glycerol test. *ORL* 2006; 68: 217-220.
- ・ Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Okada T, Nishioka R, Taguchi D. A comparison of dehydration effects of V2-antagonist (OPC-31260) on the inner ear between systemic and round window applications. *Hearing Res* 2006; 218: 89-97.
- ・ Kakigi A, Nakatani H, Takeda T. Hearing changes in the contralateral ear with juvenile unilateral profound hearing loss of unknown origin. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology Extra* 2006; 1: 192-195.
- ・ Takumida M, Kakigi A, Takeda T, Anniko M. Meniere's disease: A long-term follow-up study of bilateral hearing levels. *Acta Otolaryngol.* 2006; 126: 921-5.
- ・ Kakigi A, Okada T, Takeda T, Taguchi D, Nishioka R. Endocytosis of microperoxidase in the marginal cells of stria vascularis. *Auris Nasus Larynx.* 2007; 34: 39-43.
- ・ Taguchi D, Takeda T, Kakigi A, Takumida M, Nishioka R, Kitano H. Expression of aquaporin-2, vasopressin type 2 receptor, transient receptor potential channel vanilloid (TRPV)1, and TRPV4 in the human

endolymphatic sac. Laryngoscope 2007 (in press).

- ・ Takumida M, Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Nakatani H, Anniko M. Protective effect on edaravone against endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol 2007 (in press)

2. 学会発表

- ・ Takeda T, Nishioka R, Kakigi A, Taguchi D. Expression of aquaporin-2, -3, -4, -6 and vasopressin type 2 receptor in the lateral wall of the cochlea. 43rd Inner Ear Biology Workshop. September 18-20, 2006, Montpellier, France.
- ・ Taguchi D, Kakigi A, Takeda T, Nishioka R, Takumida M, Kitano H. Expression of AQP2, vasopressin type 2 receptor, TRPV1 and TRPV4 in the human endolymphatic sac. 43rd Inner Ear Biology Workshop. September 18-20, 2006, Montpellier, France.
- ・ 柿本章伸, 竹田泰三: 若年性片側聾症例の血漿 ADH 値. 第 51 回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 山形, 2006. 9.
- ・ 西岡利恵: ラット内耳血管条における水チャネルの発現. 第 16 回日本耳科学会総会・学術講演会. 青森, 2006. 10.
- ・ 田口大蔵: ラット内耳における Aquaporin-6 の発現と局在. 第 16 回日本耳科学会総会・学術講演会. 青森, 2006. 10.
- ・ Kakigi A. Mini-symposium 6-3. Diagnosis and current treatment: The effects of osmotic diuretics on endolymphatic hydrops.

2nd Shanghai International Conference on Physiological Biologics-audition & vision. November 3-7, 2006, Shanghai, China.

- ・ Takeda T. Mini-symposium 6-1. Pathophysiology, diagnosis, and current treatment of Meniere's disease: Aquaporin-mediated Inner Ear Fluid Homeostasis and Meniere's disease. 2nd Shanghai International Conference on Physiological Biologics-audition & vision. November 3-7, 2006, Shanghai, China.
- ・ 柿本章伸: メニエール病の基礎科学と内リンパ水腫 (モーニングセミナー). 第 65 回めまい平衡医学会総会・学術講演会. 東京, 2005. 11.
- ・ 柿本章伸, 田口大蔵, 竹田泰三: 内リンパ水腫モルモットの自発眼振. 第 65 回めまい平衡医学会総会・学術講演会. 東京, 2005. 11.
- ・ 田口大蔵, 柿本章伸, 竹田泰三, 西岡利恵, 工田昌矢, 北野博也: ヒト内リンパ囊における AQP2, V2-R, TRPV1 および TRPV4 の発現. 第 65 回めまい平衡医学会総会・学術講演会. 東京, 2005. 11.

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）
分担研究報告書
めまいを伴う遺伝性難聴（DFNA9）の病因遺伝子 COCH に関する
基礎的・臨床的調査研究
分担研究者 池園 哲郎 日本医科大学講師

研究要旨 本研究の目的はメニエール病の病態解明，メニエール病の重要な鑑別疾患である外リンパ瘻の確定診断法の確立である。

COCH 遺伝子はめまいを伴う遺伝性難聴（DFNA9）の病因遺伝子である。DFNA9 の臨床症状，所見はメニエール病診断基準と合致しており，メニエール病研究の観点からも近年非常に注目されている疾患である。我々は内耳プロテオーム解析を用いて COCH 遺伝子発現を蛋白レベルで解析し，そのアイソフォームを報告してきた。今回は DFNA9 患者組織を用いて DFNA9 発症メカニズムの解明を行ない，内耳に蓄積した異常蛋白が変異 Cochlin であることを世界で初めて証明した。

Cochlin アイソフォーム研究の成果の一つとして，CTP の外リンパ発現特異性を利用し外リンパ瘻確定診断法を開発した。臨床例の検討から外傷性外リンパ瘻が，慢性・遅発性に経過した場合の臨床像を明らかにし，治療的手術のみならず内耳障害の発症を予測し予防する治療法が，本検査によって可能となった。

メニエール病，遅発性内リンパ水腫を特異的に診断する診断法はいまだ開発されていない。これらの疾患が除外診断であることに常に留意する必要がある。本研究により，メニエール病の診断・治療に関わる重要な新知見が得られた。

A. 研究目的

本研究の目的はメニエール病の病態解明，ならびにメニエール病の重要な鑑別疾患である外リンパ瘻の確定診断法の確立である。

COCH 遺伝子はめまいをきたす遺伝性難聴（DFNA9）の病因遺伝子である。DFNA9 の臨床症状，検査所見は診断基準上メニエール病と診断されることから近年注目されている疾患である。我々は内耳プロテオーム解析を用いて COCH 遺伝子発現を蛋白レベルで解析し，そのアイソフォームを報告してきた。今年度は，DFNA9 患者組織を用いて，本疾患の発症メカニズムに迫ることを目的とした。また CTP 検出法による外リンパ瘻の確定診断法を用いて，外傷性外リンパ瘻の臨床像を明らかにし，メニエール病，遅発性内リンパ水腫の鑑別診断のエビデンス構築に寄与する事を目的とした。

B. 研究方法

1. DFNA9 発症メカニズムについて

DFNA9 発症メカニズムを解明するため，ハーバード大学ロバートソン医師と共同研究を企画した。P51S 変異をもつ DFNA9 患者内耳組織を用いて免疫組織学的検討，ならびにプロテオーム解析を行った。

2. 外傷性外リンパ瘻の診断・治療について

めまいを主訴とした，感音成分の増悪の無いアブミ骨外傷性外リンパ瘻 2 症例の検討を行ない，「予防的手術」という新たな治療概念の適応について考察を加えた。

C. 研究結果

1. DFNA9 発症メカニズムについて

DFNA9 患者内耳の Cochlin 抗体による免疫染色部位は，同年齢の正常ヒト内耳の Cochlin 発現部位，すなわち異常好酸性物質の沈着部位と非常に似通っていた。特に強く染色されたのは spiral ligament, spiral limbus, stroma of the crista ampullaris, ampullary wall であった。DFNA9 患者の切片の蛋白解析（プロテオーム解析（mass

spectrometry))でも Cochlin が多量に検出された。

2. 外傷性外リンパ瘻の診断・治療について

症例1は、CT 正常で聴力検査も伝音難聴のみであったが、CTP 検出法により外リンパ瘻と診断された。症例2は受傷1ヶ月経過して初診し迷路気腫、アブミ陥入があるにも関わらず、感音成分の増悪の無かった症例である。この症例も CTP 検出法により外リンパ瘻と診断された。いずれの症例も瘻孔閉鎖術後、めまい、難聴ともに改善した。

D. 考察

我々は1998年より、内耳に発現する遺伝子を蛋白レベルで解析するためウシ内耳を用いたプロテオーム解析を開始した。発現蛋白の種類、量は各臓器に特異的なパターンを呈する事が知られている。我々は内耳蛋白の中でも特に Cochlin に着目しそのアイソフォーム、p63, p44, p40を同定、遺伝子発現の多様性を明らかにした。

DFNA9はヒト病理所見、原因遺伝子、臨床所見、蛋白解析がそろって報告されている数少ない遺伝性難聴である。临床上、30~40代から発症する感音難聴で、徐々に進行し高度感音難聴になる。前庭障害は蝸牛同様、緩徐に進行するため、めまいの特徴は回転性、浮動性めまいを呈し、メニエール病診断基準に合致する症例も存在する。中枢神経疾患では、Alzheimer disease の beta-amyloid precursor protein, Huntington disease の huntingtin, Parkinsons disease の alfa-synuclein などで異常蛋白の広範囲な蓄積がみられる。内耳疾患でこのような病理所見は DFNA9 のみで見られる。DFNA9 の家系に対して、分子遺伝学的研究を行い、Positional cloning で候補遺伝子を検索し、変異が見つかったため、COCH が原因遺伝子として同定された。今回の研究はこの分子生物学的、分子遺伝学的研究から得られた成果を、患者組織を用いた蛋白レベルからのアプローチで別角度から証明した貴重な報告である。今回の我々の研究で、好酸性物質は、変異した Cochlin そのものであったことが証明され

た。

今まで外傷性外リンパ瘻の手術は、主に内耳障害（前庭、蝸牛障害）に対する治療的手術であった。しかし慢性・遅発性外リンパ瘻のように徐々に難聴が増悪するケースでは、難聴が増悪する前に治療する、予防的手術の必要性がある。今回報告した2症例のように、明らかな内耳障害のない状態でも外リンパ瘻と術前から診断できる CTP 検出法は予防的手術の適応を決める上で極めて重要な検査法となりうると考えられた。

E. 結論

めまいを伴う遺伝性難聴（非症候性優勢遺伝性難聴 DFNA9）の病因遺伝子、COCH 遺伝子に関する臨床的、分子生物学的・基礎的研究を進めた。本研究成果は、メニエール病や遅発性内リンパ水腫の臨床の現場で実際に役立つことが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Robertson NG, Cremers CW, Huygen PL, Ikezono T, Krastins B, Kremer H, Kuo SF, Liberman 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, 15(7): 1071-85, 2006.
- 池園哲郎: Dejerine syndrome (延髄傍正中中部 syndrome). 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 78(5): 90-91, 2006.
- 池園哲郎: 耳鼻咽喉科救急医療マニュアル 救急疾患の診断と治療 外リンパ瘻. JOHNS, 22(3): 345-350, 2006.

2. 学会発表

- Ikezono T, Shindo S, Ishizaki M, Li L,

- Tomiyama S, Takumida M, Pawankar R, Watanabe , Saito A, Yagi T: Expression of cochlin in the vestibular organ of rats. The 11th Japan-Korea joint meeting of Otorhinolaryngology·Head and neck surgery (Busan, Korea), 2006.4.
- ・池園哲郎: 臨床セミナー 外リンパ瘻. 第107回日本耳鼻咽喉科学会. 2006.5.
 - ・池園哲郎, 新藤 晋, 李 麗淑, 関根久遠, 斎藤明彦, 八木聰明: 前庭における Cochlin 発現. 第65回めまい平衡医学会. 2006.11.
 - ・関根久遠, 池園哲郎, 李麗淑, 新藤 晋, 八木聰明: Cochlin mRNA の解析. 第65回めまい平衡医学会. 2006.11.
 - ・池園哲郎, 新藤晋, 相田瑞恵, 李麗淑, 関根久遠, 稲井俊太, 八木聰明: アブミ骨奇形に伴う小児の変動性難聴. 第16回日本耳科学会. 2006.10.
 - ・新藤晋, 池園哲郎, 稲井俊太, 八木聰明: 迷路気腫を伴った術後性外リンパ瘻の一例. 第16回日本耳科学会. 2006.10.
 - ・荒井真木, 水田邦博, 池園哲郎, 橋本泰幸, 岩崎聡, 渡邊高弘, 峯田周幸: Cochlin と Collagen type II のラット半規管での局在. 第16回日本耳科学会. 2006.10.
 - ・関根久遠, 池園哲郎, 松田 帆, 中澤裕子, 新藤 晋, 李 麗淑, 小泉康雄, 齋藤明彦, 馬場俊吉, 八木聰明: 内リンパ水腫疾患と診断され

ていた慢性外リンパ瘻の2症例. 第6回耳鳴りと難聴の研究会. 2006.07.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

国内出願中

発明の名称: 外リンパ瘻の検出方法

出願番号 : 特願 2003-182860

出願日 : 平成 15 年 6 月 26 日

出願人 : 日本医科大学,
三菱化学株式会社

外国出願中

国際出願番号 : PCT/JP03/08123

出願日 : 2003 年 6 月 26 日

指定国 : 全指定

国内出願中

発明の名称: 眼振誘発装置

出願番号 : 特願 2005-179515 号

出願日 : 平成 17 年 6 月 20 日

出願人 : 日本医科大学

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究要旨 めまい・平衡障害、難聴などは内耳の感覚細胞の障害に起因することが多い。しかし内耳の感覚細胞は一度障害を受けると回復困難とされている。一方、メニエール病などを含めた内耳障害の治療が困難な理由に、内耳への薬物投与の困難性が挙げられる。我々はこれまで内耳へ直接薬物を投与する方法を報告してきた。本研究では各種内耳保護薬物を用い、内耳薬物投与方法と内耳障害保護への有効性を確認した。

A. 研究目的

内耳障害に起因する難聴、めまい・平衡障害は一度障害が起きると回復困難とされている。現在はこれらの急性期の病態に副腎皮質ステロイドの大量投与で多少の回復を認めるのみである。しかし、動物を使用した研究、特に内耳の感覚細胞などを培養系で研究した結果では内耳の感覚細胞を保護、障害を回復させる物質はいくつか報告されている。問題は内耳への投与方法である。In vivo の系では全身投与する場合は、内耳に薬物を効果的に作用させるためには大量頻回投与しか方法が無い。また、臨床応用を考えた場合、副作用の問題がある。理想的には必要な物質を必要な部位に、必要な量だけ、適切な期間投与することである。

われわれはこれまで徐放性のハイドロゲルに内耳保護作用のある薬物を組み込み、内耳に薬物が投与できるかを研究してきた。今回は実際内耳保護効果があると考えられる薬物をこの徐放性ハイドロゲルに組み込み、内耳障害動物モデルに投与し、内耳障害が軽減されるかを検討した。これらを臨床応用するにあたり、今後の問題点を検討した。

B. 研究方法

これまで in vitro の系で内耳保護作用があると報告されている薬物として、IGF-1 (insulin like growth factor) を障害を与えた動物の内耳に投与した。内耳に障害を与え、難聴を引き起こしたモルモットに IGF-1 を組み込んだ徐放性ハイドロゲ

ルを正円窓に留置した。その後内耳を摘出し、内耳の有毛細胞の障害、ラセン神経節細胞の障害の程度を検討した。機能的には電気刺激聴性脳幹反応 (EABR: electrically stimulated auditory brain stem response) を測定した。

なお、以上の研究は京都大学動物実験倫理委員会の規定に従った。

C. 研究結果

IGF-1 を投与した動物の内耳有毛細胞、ラセン神経節細胞の障害はコントロールに比べ有意に減少した。また、機能的には IGF-1 を投与した動物の聴力閾値の上昇を有意に抑えることができた。

D. 考察

内耳の感覚細胞などを保護する薬物はいくつか報告されているが、内耳へ効果的にこれらを投与する方法は皆無であった。今回使用した方法は動物実験の段階では内耳に薬物を効果的に投与し、しかも全身的な副作用は認めなかった。これにより内耳の有効に薬物を投与する方法が開発されたと考えられる。

E. 結論

内耳には特殊な解剖学的構造があり、内耳保護に効果のある薬物があってもそれが内耳に到達しないことが問題である。今回使用した徐放性ハイドロゲルを用いた IGF-1 投与方法は内耳に薬物を効果的に投与する新しい方法である。本法を利用

すればこれまで回復困難とされていた内耳障害に対し、効果的な治療方法になりうる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Nakagawa T, Ito J. Drug delivery systems for the treatment of sensorineural hearing loss. Acta Otolaryngol Suppl 557. 30-35, 2007.
- ・ 中川隆之, 伊藤壽一 BDNF 内耳, 細胞増殖因子と再生医療 松本邦夫, 田畑泰彦編

pp346-350 メジカルレビュー社 大阪 2006

2. 学会発表

- ・ Ito J. A novel method for treatment of inner ear using new drug delivery system. CORLAS Meeting Moscow, Aug.28, 2006

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 めまいの病因・病態に関する研究，治療に関する研究として次の4つを行った。

①前庭代償の分子メカニズムにおけるカルシウム関連遺伝子の関与について，microarray 法，real-time PCR 法，行動薬理学的手法を用いて検討した．3種類のカルシウム関連遺伝子の発現の上昇が破壊側前庭神経核で認められた．

②3ヶ月以上続く難治性の頭位性眼振を訴える症例を分類し，脳血流の測定，半規管の形態異常について検討し一定の知見を得た．

③難治性メニエール病例で，内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術を行ったが再発した症例に対して再手術を施行し，めまいおよび聴力の予後，血中抗利尿ホルモンの動態を調べ一定の知見が得られた．

④メニエール病確実例の内リンパ嚢を材料として，多数の遺伝子の動態を網羅的に観察することが可能な DNA マイクロアレイ法を用いて解析した．ストレス関連遺伝子で発現量が著明に低下するものが発見された．

A. 研究目的

前庭代償の分子メカニズム，特にカルシウム関連遺伝子の関与について，実験動物（ラット）を用い microarray 法，real-time PCR 法，行動薬理学的手法によって検討する．

難治性で再発する頭位性眼振症例について分類を行い，それぞれについてその原因を脳血流，三半規管の形態の面から検討する．

内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術を施行した難治性メニエール病に対し，その予後とめまいの再発時に指標となり得る因子について調べる．

メニエール病確実例の内リンパ嚢に発現する遺伝子を DNA マイクロアレイ法を用いて網羅的に解析し，本疾患の病態・病因について調べる．

B. 研究方法

①ラットの一側内耳破壊6時間後に前庭神経核組織を左右別々に摘出し，microarray 法を用いて左右前庭神経核で発現に差のある遺伝子の網羅的検索を行った．この中からカルシウム情報伝達に関与する遺伝子の変化を real-time PCR 法を用いて追試し，さらに遺伝子発現の変化を経時的に（内耳破壊後6時間，24時間，50時間，2週間）検討した．

②頭位性眼振が3ヶ月以上持続する難治性症例を27例経験し，それぞれの眼振の方向をもとに分類した．赤外線 Frenzel 眼鏡を用いての眼振観察，脳単純 MRI 検査，脳血流 SPECT 検査，内耳 3D-MRI を施行した．

③内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術施行後6-7年目にめまいが再発した難治性再発性メニエール病3例に対し再手術を施行した．この3例のめまいおよび聴力の予後，血中抗利尿ホルモン（VP）の動態を調べた．

④メニエール病確実例および聴神経腫瘍例より内リンパ嚢を採取し，total RNA の抽出を行った．その後，Affymetrix 社製 Gene chip とのハイブリダイゼーションを行い，8793遺伝子の発現量を一度に測定し，両者で比較した．

C. D. 研究結果および考察

①一側内耳破壊後に破壊側前庭神経核で3種のカルシウム関連遺伝子（Ca²⁺チャンネル α 2サブユニット，PMCA2，カルシニューリン）の発現が一過性に上昇していたが，24時間～2週間後には正常レベルに戻っていることが判明した．

②下眼瞼向き眼振型頭位性眼振症例10例の最終診断は，脊髄小脳変性症1例，薬物中毒1例，特

発性8例であり、最終的に眼振が消失したものは10例中3例であった。10例全例でSPECTを施行したが、うち3例で小脳の血流低下を認めた。種々の眼振パターンを呈する14例に内耳3D-MRI検査を施行し、うち11例(79%)に半規管断絶が観察された。この異常検出率は、健常人コントロール(14.3%)と比べると有意に高率であった。

③内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術後の再発例で再手術に至った3症例に関して、長期にわたる経過観察の結果、めまい発作再発に先駆けて血中抗利尿ホルモン(VP)値の再上昇を認めた。

④メニエール病2例の内リンパ嚢に発現する遺伝子量を聴神経腫瘍症例のものと比較したところ、0.33倍以下に発現量の低下を示した遺伝子群は322個あり、このうちストレス関連遺伝子が13個同定された。

E. 結論

①一側内耳破壊後に破壊側前庭神経核で発現上昇したCa²⁺チャンネルを介して前庭神経核細胞内に一過性のCa²⁺濃度上昇が起こり、Ca²⁺依存性脱リン酸化酵素であるカルシニューリンの活性化とその発現が上昇する。さらにカルシニューリンにより何らかの標的蛋白のリン酸化レベルが変化し、神経系の可塑性(=前庭代償)が誘発されるものと思われた。PMCA2の破壊側前庭神経核での発現増加は、細胞内Ca²⁺濃度の過剰な上昇による細胞死を抑制する働きがあるものと考えられる。

②下眼瞼向き眼振型では33%で小脳の血流低下がみられ、方向交代性上向性あるいは下向性眼振型、後半規管型では内耳3D-MRIで半規管断絶が高率に観察されたが、これと頭位眼振発現のメカニズムとの関連は今後の検討課題である。

③難治性メニエール病患者に内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術を行い、術後に血中抗利尿ホルモン値を経時的に観察すると、その症例の予後を示唆するマーカーになるものと考えられた。

④メニエール病症例の内リンパ嚢ではその遺伝子発現量が著明に低下する遺伝子群が多数確

認された。ストレス関連遺伝子、カリウムチャンネル遺伝子など、これらの遺伝子群の内リンパ嚢における質的・量的変化が、内リンパ嚢における水・イオン輸送における機能的変化を惹起することで、内リンパ水腫の形成やメニエール病発症の遺伝的素因となる可能性が推察された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・北原 紘, 久保 武, 土井勝美, 三代康雄, 近藤千雅, 堀井 新, 奥村新一, 宮原 裕. 耳科手術後に発症した遅発性顔面神経麻痺. 日耳鼻 109: 600-605, 2006
- ・土井勝美, 久保 武. 3D-MRI 画像による前庭水管拡大症の診断. JOHNS 22: 1214-1219, 2006
- ・Horii A, Okumura K, Kitahara T, Kubo T. Intracranial vertebral artery dissection mimicking acute peripheral vertigo. Acta Otolaryngol. 126: 170-173, 2006
- ・Murata J, Horii A, Tamura M, Mitani K, Kubo T. Endolymphatic hydrops as a cause of audiovestibular dysfunction in relapsing polychondritis. Acta Otolaryngol 126: 548-552, 2006
- ・Kitahara T, Kaneko T, Horii A, Fukushima M, Kizawa-Okumura K, Takeda N, Kubo T. Fos-enkephalin signaling in the medial vestibular nucleus facilitates vestibular compensation. J. Neurosci Res 83: 1573-1583, 2006
- ・Horii A, Saika T, Uno A, Nishiike S, Nishimura M, Mitani K, Kitahara T, Fukushima M, Nakagawa A, Masumura C, Sasaki T, Kizawa K, Kubo T. Factors relating to the vertigo control and hearing changes following intratympanic gentamicin for intractable Meniere's disease. Otol Neurotol 27: 896-900, 2006
- ・Masumura C, Horii A, Mitani K, Kitahara T,

Uno A, Kubo T. Unilateral vestibular deafferentation-induced changes in calcium signaling-related molecules in the rat vestibular nuclear complex. Brain Res in press

2. 学会発表

- ・ 佐藤 崇, 土井勝美, 久保 武. 前庭水管拡大症の3D-MRI画像診断. 第16回日本耳科学会, 平成18年10月, 青森市
- ・ 倉増俊宏, 土井勝美, 佐藤 崇, 北原 紘, 久保 武. メニエール病確実例の内リンパ嚢に発現する遺伝子 —DNA マイクロアレイによる解析—第16回日本耳科学会, 平成18年10月, 青森市
- ・ 堀井 新, 北原 紘, 宇野敦彦, 三谷健二, 久保 武. めまい患者の自覚症状および抑うつ／不安傾向に対するフルボキサミンの効果. 第65回日本めまい平衡医学会総会, 平成18年11月, 東京都
- ・ 小林千絵, 北原 紘, 堀井 新, 久保 武. 外側半規管型 BPPV 様経過を呈した Mondini-Alexander 型内耳奇形. 第65回日本めまい平衡医学会総会, 平成18年11月, 東京都
- ・ 北原 紘, 堀井 新, 久保 武, 奥村新一. 末梢前庭疾患の半規管能と前庭代償. 第65回日本めまい平衡医学会総会, 平成18年11月, 東京都
- ・ 土井勝美, 佐藤 崇, 倉増俊宏, 北原 紘, 西村将彦, 久保 武. メニエール病確実例の内リンパ嚢に発現する遺伝子動態 —DNA マイクロアレイによる解析. 第65回日本めまい平衡医学会総会, 平成18年11月, 東京都
- ・ Arata Horii, Yoshihiro Uno, Atsuhiko Uno, Tadashi Kitahara, Kenji Mitani, Chisako Masumura, Aya Nakagawa, Takeshi Kubo. Molecular changes in the rat peripheral and central vestibular systems following hypergravity load. 27th Annual International Gravitational Physiology Meeting 23-28 April, 2006, Osaka, Japan
- ・ Kenji Mitani, Arata Horii, Chisako Masumura, Tadashi Kitahara, Takeshi Kubo. Microarray analysis of hippocampal gene expression in rats exposed to hypergravity. 27th Annual International Gravitational Physiology Meeting 23-28 April, 2006, Osaka, Japan
- ・ Kenji Mitani, Arata Horii, Chisako Masumura, Tadashi Kitahara, Takeshi Kubo. Impairment of spatial learning after hypergravity load in rats. 27th Annual International Gravitational Physiology Meeting 23-28 April, 2006, Osaka, Japan
- ・ Arata Horii, Takanori Saika, Atsuhiko Uno, Suetaka Nishiike, Tadashi Kitahara, Kenji Mitani, Chisako Masumura, Kaoru Kizawa, Takeshi Kubo. Factors relating to vertigo control and hearing changes following intratympanic GM therapy. 24th Barany Society Meeting Uppsala 2006 June
- ・ Arata Horii, Atsuhiko Uno, Tadashi Kitahara, Kenji Mitani, Chisako Masumura, Kaoru Kizawa, Takeshi Kubo. Effects of fluvoxamine on subjective handicaps of dizzy patients with or without neuro-otologic diseases. 24th Barany Society Meeting Uppsala 2006 June
- ・ Tadashi Kitahara, Arata Horii, Takeshi Kubo, Carey B. Balaban. Uncoupling protein (UCP) family members were differentially regulated in the rat vestibular ganglion after unilateral labyrinthectomy. 24th Barany Society Meeting Uppsala 2006 June
- ・ Kenji Mitani, Arata Hori, Chisako Masumura, Tadashi Kitahara, Takeshi Kubo. Microarray analysis of hippocampal gene expression in rats exposed to hypergravity. 24th Barany Society Meeting Uppsala 2006 June
- ・ Chisako Masumura, Arata Horii, Kenji Mitani, Tadashi Kitahara, Atsuhiko Uno, Takeshi Kubo. Quantitative changes in calcium-related molecules in the rat vestibular nucleus complex following

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 1. 前庭性めまい患者 835 例に施行した自覚的視性垂直位 (SVV) 検査について検討した。SVV で異常を呈した症例は 70 例あった。前庭神経炎症例の SVV 異常例の平均値は 8.38° ，突発性難聴の平均値は 5.71° ，良性発作性頭位めまい症の平均値 3.92° ，メニエール病の平均値 4.27° であった。前庭神経炎症例は発症が急激であるためか，SVV 偏位角度が他の疾患に比べ大きかった。前庭神経炎や突発性難聴例では SVV の偏位はめまい感の消失とともに改善したが，稀に偏位が改善しない症例があった。メニエール病では，SVV に偏位をきたす症例は前庭神経炎に比べ少なかった。眼振の持続時間や発作時間が前庭神経炎に比べ短いこと，発作時期を過ぎてから検査を行うことが原因と考えられた。診断に苦慮する「所見のないめまい」症例の SVV も症状と並行して変化し，SVV は診断の一助として有用と思われた。SVV は，耳石機能の評価だけでなく，前庭障害後の代償過程の客観的指標として期待される。

2. 特発性感音難聴に伴う難治性両側性前庭障害例に詳しい神経耳科的検査を行い，治療効果を評価した。平衡訓練や種々の薬物療法に抵抗性であったが，ステロイドの鼓室内投与が有効で，異常眼球運動や体平衡は改善した。ステロイドの局所投与が難治性めまい例の治療となる可能性が考えられた。リドカインを鼓室内に投与すると眼振は出現せず，めまい感もまったくなかった。しかし，冷水による温度刺激により明らかな温度眼振が解発された。温度眼振の解発機序が，感覚細胞レベルだけでなく前庭一次ニューロンである可能性を示唆すると考えた。今後本症例をさらに経時的に追跡調査していくことが難治性前庭疾患の病態解明と治療の確立につながるものと考えられる。

A. 研究目的

1. 前庭性めまい疾患における自覚的視性垂直位 (SVV) 検査の有用性の検討。
2. 両側性難治性前庭障害例における病態の検索と治療法の確立。

B. 研究方法

1. 前庭性めまい患者 835 例に SVV を施行した。SVV の測定は暗所で行い，被検者は座位の姿勢で頭部を固定し，眼前に設置したバーを任意の角度傾いた位置からジョイパッドを操作し垂直と感じる位置にあわせた。10 回くり返し，その平均値を測定値とした。時計回り方向への偏位をプラス，反時計回り方向への偏位をマイナスとした。
2. 特発性感音難聴に伴う難治性両側性前庭障害例に対し，前庭病態検索のために重心動揺検査，眼振検査，温度眼振検査，ENG，VEMP，SVV などの詳細な神経耳科学的検査を行った。また，

治療として，体平衡リハビリテーションや鼓室内ステロイド投与方法などを施行し，その効果を神経耳科学的に評価した。

C. 研究結果

1. SVV で異常を呈した症例は 70 例あった。前庭神経炎症例の SVV 異常例の平均値は 8.38° ，突発性難聴は 5.71° ，良性発作性頭位めまい症 3.92° ，メニエール病 4.27° であった。前庭神経炎や突発性難聴例では SVV の偏位は多くはめまい感の消失とともに改善したが，稀に偏位が改善しない症例があった。診断に苦慮する「所見のないめまい」症例に SVV の異常や症状と並行して変化する症例があった。
2. 神経耳科学検査では，著明な重心動揺，左右方向への異常眼球運動，OKP の抑制，ETT 異常，VEMP 消失，SVV -44.5 度など著明な前庭障害を示した。リドカインを鼓室内に投与すると眼振

は出現せず、めまい感もまったくなかった。しかし、冷水による温度刺激により明らかな温度眼振が解発された。治療としては、平衡訓練や種々の薬物療法は効果がなかったが、ステロイドの鼓室内投与が有効で、異常眼球運動や体平衡は著明に改善した。

D. 考察

1. 前庭神経炎症例の SVV 異常例の平均値は 8.38° と大きく、これは急激な前庭障害を反映すると考えられた。前庭神経炎や突発性難聴例では SVV の偏位はめまい感の消失とともに改善し、症状の変化をよく表していると考えられた。メニエール病では、SVV 偏位は前庭神経炎に比べ少なく、これは眼振の持続時間や発作時間が前庭神経炎に比べ短いことと、発作時期をすぎ症状が落ちついてから検査を行うことが原因と考えられた。診断困難な「所見のないめまい」症例に SVV の異常や症状と並行して変化する症例があり、診断の一助として SVV は簡便で有用と思われた。SVV は、耳石機能の評価だけでなく代償過程の客観的指標として期待される。

2. 本例は、種々の神経耳科学検査の異常から両側性の高度の前庭障害をきたしていると診断できる。また、リドカイン鼓室内投与で眼振は出現しないが、冷水刺激で明らかな温度眼振が解発されたことから、温度眼振の解発機序が感覚細胞レベルだけでなく前庭一次ニューロンである可能性が考えられた。治療としてはステロイドの鼓室内投与のみが有効であったが、ステロイドの局所投与が難治性めまい例の一治療となる可能性が考えられた。今後本症例をさらに経時的に追跡調査していくことが難治性前庭疾患の病態解明と治療の確立に通じるものと考えられる。

E. 結論

SVV は、前庭疾患の病態を反映し、症状の経過とも並行することから、耳石機能の評価だけでなく前庭障害後の代償過程の客観的指標として有用である。難治性前庭疾患例の神経耳科学的検討から、温度眼振反応の機序として前庭ニューロン

への作用と治療としてのステロイド鼓室内投与の可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Kitajima N, Kitajima A, Bai R, Sasaki M, Imagawa M, Kawamoto E, Suzuki M, Uchino Y: Axonal pathways and projection levels of anterior semicircular canal nerve activated vestibulospinal neurons in cats. *Neuroscience Letters* 406:1-2, 2006
- ・ Inagaki T, Suzuki M, Otsuka K, Kitajima N, Furuya M, Ogawa Y, Takenouchi T: Model experiments of BPPV using isolated utricle and posterior semicircular canal. *Auris Nasus Larynx* 33:129-134, 2006
- ・ 鈴木 衛: 良性発作性頭位めまい症に關与する耳石の基礎的知見. *Equilibrium Research* 65:91-103, 2006
- ・ 鈴木 衛, 湯川久美子: めまい診療のポイント. 特集 高齢者の感覚器疾患. *Geriatric Medicine* 44:787-790, 2006
- ・ 大塚康司, 鈴木 衛: 実験的にみた難治性 BPPV のメカニズム. *Equilibrium Research* 65:156-160, 2006
- ・ 小川恭生, 鈴木 衛, 市村彰英, 萩原 晃, 北島尚治, 稲垣太郎, 湯川久美子, 清水重敬, 竹之内 剛: 外側半規管型良性発作性頭位めまい症の臨床的検討. *耳鼻咽喉科臨床* 99:905-911, 2006
- ・ 北島尚治, 鈴木 衛: 睡眠時無呼吸症候群と起立性調節障害との関連性. *耳鼻咽喉科臨床* 99:723-730, 2006
- ・ 北島尚治, 鈴木 衛: BPPV と再発. *JOHNS* 22:187-190, 2006
- ・ 岡本伊作, 市村彰英, 鈴木 衛: 上眼瞼向き眼振を認めた多発性硬化症の一例. *Equilibrium Research* 65:104-109, 2006
- ・ 久米淳子, 小川恭生, 萩原 晃, 市村彰英, 鈴木

木 衛:めまいで発症した椎骨動脈解離の4例.
耳鼻咽喉科臨床 99:623-633, 2006

2. 学会発表

- ・ Suzuki M: Experimente an der Ampulle bei M.Meniere und BPPN. 招待講演 6th Hennig Symposium. 2006年11月, Berlin
- ・ Otsuka K, Suzuki M, Hasegawa G, Inagaki T, Konomi U, Shimizu A: Morphological change of the cupula and sensory epithelia due to gentamicine intoxication. 24th Barany Society Meeting. 2006年6月, Uppsala
- ・ Ogawa Y, Suzuki M, Yukawa K, Hagiwara A, Kitajima N, Inagaki T, Ichimura A:
・ Three cases of positional downbeat nystagmus without central findings. 24th Barany Society Meeting. 2006年6月, Uppsala
- ・ Kanebayashi H, Suzuki M, Ogawa Y: Measurement of helical angle of the human semicircular canals using rapid-prototyped inner ear model. 24th Barany Society Meeting. 2006年6月, Uppsala
- ・ Kawaguchi S, Hagiwara A, Suzuki M: Analysis of heat-shock protein 70 gene polymorphisms in Ménière's disease. 24th

Barany Society Meeting. 2006年6月, Uppsala

- ・ 大塚康司: 微細刺激によるクプラの偏移の観察: 微細刺激によるクプラの偏移の観察. 第65回日本めまい平衡医学会. 2006年11月, 東京都
- ・ 稲垣太郎, 湯川久美子, 市川彰英, 萩原 晃, 小川恭生, 北島尚治, 中村珠理, 鈴木 衛: 内耳疾患の経過中に発症したBPPV症例の検討. 第65回日本めまい平衡医学会. 2006年11月, 東京都
- ・ 北島尚治, 湯川久美子, 市川彰英, 萩原 晃, 小川恭生, 稲垣太郎, 中村珠理, 鈴木 衛: 睡眠時無呼吸症候群と起立性調節障害との関連性について. 第65回日本めまい平衡医学会. 2006年11月, 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 メニエール病の病態の解明と新しい治療薬剤の開発を目的として、新しいメニエール病動物モデルの開発を行なった。その結果、内リンパ水腫を発現するとともに内耳血流を低下させる操作で可逆性の平衡障害を起こすモデルが開発され、今後のメニエール病の病態の解明や治療に大きく役立つものと考えられた。また、メニエール病のインターネットによる情報伝達の現状を解析し、現在のネット上での情報流通に色々な問題はあるもののインターネットを積極的に活用し、メニエール病の病態の解明に役立てると共に正確な情報を発信していくことが重要であると考えた。

A. 研究目的

メニエール病の病態の解明と新しい治療法の開発を目的に、基礎的にはメニエール病の新しい動物モデルの開発をおこなった。また、臨床的にはメニエール病のインターネットによる情報伝達の現状を解析し、その問題点と今後のインターネットの活用法について検討した。

B. 研究方法

1) メニエール病の新しい動物モデルの開発

実験にはプライエル反射正常、8週齢のCBA/Jマウスを使用した。動物は3群に分け、group 1は左耳に大腸菌由来リポポリサッカライド(LPS) 1mgを経鼓膜的に1日1回、5日間連日投与、group 2はアルドステロン 100 μg/100g(体重)を1日1回、5日間連日投与、group 3は左耳にLPS、腹腔内にアルドステロンの両者を同様に5日間連日投与した。動物は薬剤の最終投与終了1日後に深麻酔下に断頭、側頭骨を摘出、4%パラホルムアルデヒドにて固定後、EDTAにて脱灰、エタノール系列にて脱水後、JB-4にて包埋した。その後、通常の方法にて切片を作製し、光学顕微鏡にて形態学的観察を行なった。

つぎに、平衡障害の作製のため、group 3の動物において薬剤の最終投与終了後、左耳に経鼓膜的にエピネフリン(1:10,000)の鼓室内投与を行い、その行動様式を観察すると共に、赤外線 CCD カメラを用いて眼振の観察を行なった。

2) メニエール病の情報伝達とインターネット

今回、インターネットを利用してメニエール病、めまいに関するサイトを閲覧、情報を収集して現在のネット上での問題点、今後のインターネットの活用方法を検討した。検索サイトには主としてGoogleを利用した。

C. 研究結果

1) メニエール病の新しい動物モデルの開発

鼓室内にLPS投与を行なった動物では蝸牛に軽度の内リンパ水腫の発現を認めた。内リンパ水腫の程度は上方回転でより強い傾向にあった。内リンパ嚢の観察では内リンパ腔の大きさは正常ないし軽度縮小しており、いわゆる stainable substance がしばしば認められた。上皮細胞は円柱形で細胞間の lateral intercellular space (LIS) の拡張も認められた。

腹腔内にアルドステロン投与を行なった動物では蝸牛に軽度の内リンパ水腫の発現を認めた。内リンパ水腫は上方回転に加えて下方回転でも認められ下方回転ではライスネル膜の folding もしばしば認められた。内リンパ嚢の観察では内リンパ腔の大きさは拡大しており、上皮細胞の丈は低くなり、LISは縮小していた。

LPS とアルドステロンの両方の投与を行なった動物では蝸牛に軽度から中等度の内リンパ水腫の発現を認めた。内リンパ水腫の程度はLPS、アルドステロン単独投与群に比較して有意に強く、回転別では上方回転でより強い傾向にあった。

内リンパ囊の観察では内リンパ腔の大きさは正常～拡大まで様々であったが、上皮細胞は円柱形で LIS の拡張も認められた。

group3 の動物の LPS 投与耳にエピネフリンを投与した動物では投与直後より活動性の減少、エピネフリン投与側への偏倚傾向、薬剤投与耳と反対側に向かう眼振が認められ、この異常は 30 分程度持続した。

2) メニエール病の情報伝達とインターネット

Google で「メニエール病」を検索すると 12,6000 件がヒットし、その先頭に表示されるのは「メニエール病について」という京都大学のホームページであった。「めまい」で検索するとヒット数は 3,220,000 件でその最初に表示されるのは「日本めまい平衡医学会・めまい、メニエール病専門医」という日本めまい平衡医学会のホームページであった。サイトの種類としては、学会、大学病院、一般病院など医療機関のホームページ、企業のホームページ、個人のホームページなどがあり、個人のホームページの中には医師が開設しているものと、めまいやメニエール病などの患者自身が開設しているものとが認められた。また、個人のホームページの特徴としては、その中に掲示板を開設しているサイトが数多くあり、自由なコミュニケーションが可能となっていた。

ホームページのなかの情報の正確さについて、医療機関のホームページについては、その内容が現在の一般的医学常識とかけ離れたものは少なく概ね正しい情報が掲載されていた。しかし、個人のホームページの中の医療情報の質はまちまちであり、必ずしも正しい情報のみが掲載されているわけではなかった。

次にインターネットの活用状況について検討を加えた。検討項目としては、1) 病気の一般的情報の収集、2) 専門医、病院の検索、3) ネット上での病気に対するアンケート、などについて検討した。

1) 病気の一般的情報の収集に関しては前述したように Google で「めまい」、「メニエール病」などの語句で検索を行なうことで比較的信頼性の

高い医療機関のサイトなどを用意に探すことが可能であった。

2) 専門医、病院の検索では「メニエール病+専門医」で検索を行なうことで容易に、日本めまい平衡医学会の専門医リストにたどり着くことができ、自分の居住地での専門医の所在を確認することが可能であった。さらに個人のホームページの中には、めまい専門医が勤務する病院のホームページに直接リンクさせ、より詳細な医療機関の情報が簡単に獲得できるものも認められた (<http://www.asahi-net.or.jp/~uc7m-mzn/>) (メニエールさん、頭位めまいさんたちのおしゃべりパーティー)。

3) ネット上でのアンケートについて、個人のホームページ上でメニエール病についての公開アンケートを行なっているものがあり (http://www.geocities.jp/rascal_fh/MENIERE.htm) (メニエール病と鬱病)、305 件の回答が得られ、その結果が公開されていた。アンケートの回答者は女性が 70%以上、年齢は 20 代から 40 代の若年層が多く、メニエール病以外のものが混在している、などの問題はあるものの、めまいの程度、誘引、随伴症状などについて十分な情報が得られた。

最後に掲示板についての検討を行った。基本的に掲示板はだれもが自由に書き込みが可能のため様々な問題が最も出て来やすい場所である。当事者サイトの掲示板では患者自身が自由に意見を書き込むことができ、問題や悩みについてお互いに相談するという形式がほとんどであった。その内容は病気についての情報交換、互いの励ましその他、間違った知識の普及や解説などが数多く認められた。さらに、特定の個人や病院に対する誹謗、中傷、標準的でない治療法の紹介など患者の治療や病状に悪影響を与える可能性のある書き込みも多かった。投稿者の種類は患者自身が多数を占めていたが、中には相談の回答を医師(耳鼻科医も含む)が行なっているものも認められた。

D. 考察

1) メニエール病の新しい動物モデルの開発

内リンパ水腫は内リンパの吸収障害や、内リンパの産生過剰、あるいはその両者によって引き起こされるが、モルモット内リンパ嚢、内リンパ管の閉塞により高率に内リンパ水腫が発生することが報告されて以来、内リンパ嚢閉塞モデルは現在、代表的なメニエール病の動物モデルとして広く利用されている。一方、内リンパ液の分泌過剰による内リンパ水腫は中央階へのコレラ毒素の注入やアルドステロン、バゾプレッシンの全身投与により生じることもよく知られている。これらの動物モデルの特徴として、内リンパ水腫、聴力障害は程度の差はあれ、すべてのモデルで出現するものの、メニエール病の第一の特徴であるめまい発作は殆ど出現しないということが問題となっている。さらに、現在最も広く用いられている内リンパ嚢閉塞モデルは手術的に内リンパ嚢を閉塞することが必要であり、生理学的に実際のメニエール病とはかけ離れていると考えられる。これらの点を解決するために、今回、我々は内リンパ水腫の作製に、内リンパの分泌過剰と吸収障害の両者を用いたモデルを作製した。内リンパの分泌過剰はアルドステロンを利用して惹起した。アルドステロンは血管条、暗細胞での Na/K ATPase を活性化し、内リンパの産生を亢進させることが知られており、実際、モルモットでアルドステロン投与により軽度の内リンパ水腫が生じることが報告されている。また、心理的ストレスによりアルドステロンのレベルが亢進することも知られており、メニエール病の病態の再現により適していると考えられた。一方、内リンパ液の吸収障害は鼓室内に LPS を投与することにより作製した。LPS は内耳に高率に炎症を引き起こし内リンパ嚢の機能障害を生じさせ軽度の内リンパ水腫を発生させることが知られている。この両者を併用することにより実際のメニエール病に近い内リンパ水腫動物ができると考えた。今回の結果では LPS 投与、アルドステロン投与、LPS+アルドステロン投与のいずれの群においても内リンパ水腫が発現することが明らかとなった。さらに内リンパ水腫の程度は併用群で最も強かった。すなわち、内リンパ水腫は内リンパの吸収障害、分泌

過剰のいずれでも生じ、両者が合わさることで内リンパ水腫の程度はより強くなるという従来の報告を裏付けるものであった。しかしながらこれらの群においても平衡機能異常は認められなかった。今回の結果とこれまでの研究を考え合わせると、内リンパ水腫が存在するのみではめまい発作は生じないと考えられる。実際、側頭骨病理所見で必ずしもすべてのメニエール病患者で内リンパ水腫が認められるわけではなく、内リンパ水腫が生じているにもかかわらずメニエール病の症状がないものも報告されている。いいかえれば本研究のモデルも含めて、これまでの動物モデルはメニエール病の間歇期のモデルとなっている可能性が考えられた。実際、メニエール病患者はつねにめまいを生じているわけではなくストレスなどを契機として発作性にめまいを生じる。そこで今回の動物モデルに発作を生じさせるために鼓室内にエピネフリンを投与した。その結果、可逆性の平衡機能障害を生じさせることに成功した。鼓室内にエピネフリンを投与すると蝸牛血流は一過性に 50~60%低下することが知られていることから、今回の結果は一過性の内耳血流の障害がストレスとなって平衡障害を引き起こされたものと考えられた。同様のストレス負荷による一過性の平衡障害は内リンパ嚢閉塞モデルにグリセロールを投与することでも生じることが報告されており、動物モデルにメニエール病様の発作を起こさせるためには内リンパ水腫に加えて、内耳血流低下や内リンパ圧の急激な減少など更なるストレスの負荷が必要であることが考えられた。

以上のことからメニエール病の病態を考えると炎症、免疫反応、内リンパ嚢形成不全などの様々な病態で内リンパ嚢での内リンパ液吸収不全や、ストレスによる内リンパの過剰産生などで内リンパ水腫が形成され、この状態のみではめまい発作は生じないものの、内リンパ圧の急激な変化、内耳血流の障害、膜迷路の破裂、透過性の亢進などの新たなストレスが加わることによりめまい発作を引き起こすというメカニズムが推察された。

2) メニエール病の情報伝達とインターネット

めまいやメニエール病だけでなく一般的に患者が必要とする情報には 1)自分の病気とその治療についての知識, と 2)その病気になった患者の闘病と生き方の実際を知ることを, の2種類があり, そのなかには病気の原因や治療法, 具体的にはどの病院へ行けばよいか, どの医師がよいか, もっと良い治療法はないか, などの情報が含まれる. これらの情報を得るための方法としては 1.書籍, 雑誌の購入, 2.図書館(公共図書館, 医学図書館, 病院図書室)の利用, 3.患者コミュニティの利用, 4.インターネットの利用, などがあげられるが中でも近年, 急速に普及しているのがインターネットによる情報収集である.

日本国内のインターネット人口普及率は, 総務省の発表によると, 2003年末の時点で60.6%で, 世帯普及率は88.1%, 事業所普及率は82.6%, 企業普及率は98.2%であった. インターネットの影響はあらゆるところに及んでいるが, そのひとつには情報収集に対する考え方の変化がある. 同じく総務省の調査結果によると, 迅速性をメリットと考えるが80.3%, 情報収集や情報検索には最初にインターネットを利用するが68.1%(総務省『情報通信白書2004』)からも分かるように, 情報をアクティブに取りに行く人が増えている. その結果, 患者自身が自分の病気に対する情報を迅速に居ながらにして獲得することが可能となってきた. インターネットには, 一般向けに病気を説明したサイトが数多くあり, その内容は医療機関から発信されているものから, 当事者自身が発信しているものまであり, その信頼性は様々である. インターネットサイトでの問題点として, 当事者サイトの内容には, 自らの体験談, 掲示板やメーリングリストなどがあり, 掲示板では病気についての情報が交換でき, また, 励まし合うことができ, 外出の機会が減ってしまう患者にとっては, 大革命ともいえる. その一方でネットコミュニケーションが, 治療や病状に悪影響を与えることがある. 具体的には, 主治医への不信感, (掲示板の投稿により, 主治医とのコミュニケーションが悪化したケースもある), 特定の個人や病院

に対する誹謗, 中傷, 標準的でない医療知識の普及などがあげられる. その主な理由としてはインターネットにより得られた情報が正しいかどうかの判断が困難なことが大きい. 実際, インターネットにより標準的でない治療がさも特効薬のように宣伝され, その治療法に使用される薬剤がネットにより販売されているなどの事例も認められる. また, サイトによっては明らかに間違った医学知識の流通も認められる. これらの問題を解決するには, 日本めまい平衡医学会などの学会や厚生労働省研究班などの信頼の置ける機関からホームページを利用した積極的な情報提供を行なうことが必要であると考えられた.

次にインターネットの積極的な活用についてであるが, 患者の知りたい情報の中で, どの病院, どの医師に受診すればよいかについてはインターネットは迅速な情報収集が可能であった, 実際, 日本めまい平衡医学会の専門医リストには容易にたどり着くことができた. しかし, このリストには医師の名前, 病院の住所などは掲載されているものの, 病院の詳細や, 医師の診察日などの情報は載っておらず患者のほしい情報がすべて得られるものではなかったが, 当事者のサイトのなかで専門医リストから各々の病院へリンクを張ったものも認められ, 学会などよりさらに利便性を追求したものも認められた. 今後は患者の利便を考え, 学会などの更なるホームページの充実が必要と考えられた.

病気の疫学的調査という面からは, 当事者自身が病気についてのアンケートを行なっているサイトも存在していた. インターネットでのアンケートでは回答者に偏りが認められ, 母集団が不明確, 適切なサンプリングが困難, 調査結果の代表性あるいは信頼性が必ずしも充分でない, 統計的に意味のある数値が調査結果から導き出しにくい, などの欠点はみとめられるものの, 調査所要機関が短い, 費用が安い, 特定の対象者への調査がやりやすいなどの長所もあり今後の疫学調査にメール, 携帯電話でのネットの利用も含めて積極的に検討していくことが必要であるとかんがえられた.

最後に、掲示板についてであるが、ネットによる問題が最も起きやすいのがここであり、その解決方法は簡単ではない、すべての掲示板を学会などの公的機関がチェックするのは現実的には不可能であり、現在のところ積極的に正しい情報を開示していくことが唯一の道であると思われた。

E. 結論

メニエール病の新しい動物モデルの開発を行った。今回開発されたモデル動物は内リンパ水腫を発現するとともに内耳血流を低下させる操作で可逆性の平衡障害を起こすもので、今後のメニエール病の病態の解明や治療に大きく役立つものと考えられた。また、メニエール病のインターネットによる情報伝達の現状には色々な問題はあるもののインターネットを積極的に活用し、メニエール病の病態の解明に役立てると共に正確な情報を発信していくことが重要であると考えた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 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.

- ・ 工田昌矢: 耳石の形態と代謝. *JOHNS* 22:143-146, 2006.
- ・ Takumida M, Kakigi A, Takeda T, Anniko M: Meniere's disease: a long term follow-up study of bilateral hearing levels. *Acta Otolaryngol* 126:921-925, 2006.
- ・ Takumida M, Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Nakatani H, Anniko M: Protective effect on edaravone against endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol* 2007; in press

2. 学会発表

- ・ 工田昌矢, 平川勝洋: メニエール病の動物モデル. 第65回日本めまい平衡医学会.2006,11,東京
- ・ 田口大蔵, 柿木章伸, 竹田泰三, 西岡利恵, 工田昌矢, 北野博也: ヒト内リンパ嚢における AQP2, V2-R, TRPV1 および TRPV4 の発現. 第65回日本めまい平衡医学会.2006,10,東京

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

・前庭型メニエール病のうち、めまい発作時間が長く蝸電図陽性を認める症例はイソソルビドが有効で、一部がメニエール病確実例に移行した。めまい発作時間の長い前庭型メニエール病の病態は内リンパ水腫と考えられた。一方、めまい発作時間の短い症例ではイソソルビドが有効ではなく、メニエール病への移行を認めなかった。さらに、PGI₂誘導体で著明改善した前庭型メニエール病症例には、めまい発作時間が短く、蝸電図陰性例が多かった。めまい発作時間の短い前庭型メニエール病の病態として内耳・脳幹の血流障害が推定された。

・左右の Dix-Hallpike 法で方向交代性向地性回旋性頭位変換眼振を示し、両側性後半規管型良性発作性頭位めまい症（両側性 BPPV）と診断する症例の頭位変換眼振の 3 次元主軸解析を行い、眼振の回転軸を求めた。両側性 BPPV 20 症例のなかで、眼振の回転軸が 2 本で左右の後半規管に垂直な軸に一致し、両側の後半規管が病巣の真の両側性 BPPV は 2 例であった。残りの 18 症例は眼振の回転軸が 1 本で、左右どちらかの後半規管に垂直な軸に一致し、一側の後半規管が病巣の偽両側性 BPPV であった。

A. 研究目的

・前庭型メニエール病患者のうち、メニエール病の病態である内リンパ水腫が病態である患者の割合と内リンパ水腫以外の病態につき、臨床的検討を行った。検討項目は、めまい発作の持続時間、蝸電図検査、イソソルビドまたは PGI₂ 誘導体の治療効果およびメニエール病への移行である。

・良性発作性頭位めまい症（BPPV）患者の頭位変換眼振を我々のシステムを用いて 3 次元解析し、両側性後半規管型 BPPV について検討を加えた。

B. 研究方法

・厚生省研究班のメニエール病の診断基準の 1 と 3 の条件を満たす前庭型メニエール病患者である。検討項目は、めまい発作の持続時間、蝸電図検査、イソソルビド/PGI₂ 誘導体の治療効果およびメニエール病への移行である。

・対象は左右の Dix-Hallpike (D-H) 法で方向交代性向地性回旋性眼振を示した良性発作性頭位めまい症患者であり、眼振のビデオ画像より 3 次元主軸解析法を行った。

C. 研究結果

・めまい発作の持続時間が長い症例に、蝸電図の陽性率が高かった。めまい発作の持続時間の長かつ、蝸電図が陽性の症例はイソソルビドが有効であった。一方、蝸電図が陰性でめまい発作の持続時間が短い症例の方が、PGI₂ 誘導体がより有効であった。めまい発作の持続時間が長く、蝸電図で陽性の症例が、メニエール病に移行しやすかった。

・真の両側性後半規管型 BPPV と診断した症例は以下のとおりである。左 D-H 法で誘発された眼振は反時計周り成分と上眼瞼向き成分を含み、短い時定数で眼振は速やかに消失した。右 D-H 法で誘発された眼振は時計回り成分と上眼瞼向き眼振を含み、短い時定数で眼振は速やかに消失した。左右の D-H 法で誘発された頭位眼振の回転ベクトルの SPEV を XY, XZ, ZY 平面にプロットすると、右後半規管と左後半規管の面に垂直な軸に一致した。一方、偽の両側性後半規管型 BPPV と診断した症例は左右一方の D-H 法で解発された眼振は反時計周りの成分と下眼瞼向きの成分を含み、長い時定数で眼振は徐々に消失した。他方の D-H 法で解発された眼振は、時計回りの成分と上眼瞼向き成分を含み、短い時定数で眼振は速やか