

7. 制瀉剤付加によるエリスリトールの内耳減荷効果への影響

竹田泰三, 柿木章伸, 田口大藏, 西岡利恵
(高知大学医学部耳鼻咽喉科学教室)

[はじめに]

イソソルビドに代表される浸透圧利尿剤は、メニエール病の代表的治療薬として広く用いられている。しかし、薬剤の味は極めて不良で、服用する患者に多くの精神的負担をかけているのが現状である。内リンパ水腫の薬物的減荷薬の条件は、浸透圧利尿剤が持つ Rebound 現象^{1,2)}を避けるため、分子径がグリセロールより大きく、イソソルビドより小さい薬剤が望まれる³⁾。さらに、非代謝性物質で、生物学的にも非活性物質であることが必須条件である。4 炭糖、erythritol はこの条件をすべて満たし、また甘味料として用いられていることより味の点でも良好である。これらの利点に対して、erythritol は強い瀉下効果を持つことでも知られており、瀉下による脱水は抗利尿ホルモン(ADH)の上昇をもたらす⁴⁾。動物実験では、ADH の上昇は内リンパ水腫を誘発するので⁴⁾、erythritol の瀉下作用はメニエール病の治療薬としては致命的な欠陥である。さらに、連続服用が常用の使用法として考えられるので、本薬物の瀉下作用はこの点でも大きな欠点を持っていることになる。しかし、この瀉下作用は多糖類の pectin を添加することで制御可能である。本研究では、pectin 添加の有無による内耳及び全身の脱水効果を検討し、erythritol のメニエール病治療薬としての可能性を探りたい。

[対象と方法]

1) 組織学的検討

実験動物は内リンパ嚢閉塞 4 週間目の Hartley 系モルモット 70 匹である。そのうち 10 匹には蒸留水投与の対照群で、残りの 60 匹が実験群である。実験群は、erythritol 2.8 g/kg 単独投与群 30 匹と erythritol 2.8 g/kg に pectin 0.5g/kg を添加した pectin 添加群 30 匹である。erythritol 単独投与群と pectin 添加群では、薬剤投与 3 時間後、6 時間後、12 時間後に灌流固定、側頭骨を摘出、HE 光顕切片を作成した。対照群では蒸留水投与 3 時間後に同様の手技によって HE 光顕切片を作成した。これらの切片より、蝸牛軸切片を選びライスネル膜と内リンパ腔面積を olympus 製 digitizer を用いて計測し、ライスネル膜の伸展度(%)、中央階の膨化度(%)を求めた。

2) 血漿 ADH と血清浸透圧の計測

Hartley 系モルモット 10 匹の血漿 ADH と血清浸透圧(OSM)を計測した。10 匹の内訳は、蒸留水投与の対照群 4 匹、erythritol 単独投与群 3 匹、pectin 添加群 3 匹である。erythritol 単独投与群と pectin 添加群は 3:00 am に薬剤投与をし、対照群を含めて、6:00 am に pentobarbital 全麻下で断頭、体幹血液を採取した。実験は、一日 1 匹とし、動物は出来るだけ安静に保ち、ストレスホルモンである ADH の上昇を避けた。

[結果]

1) 組織学的検討

図 1 に代表的な組織標本を示す。対照群、単独投与群、pectin 添加群とも負荷処置後 3 時間後の組織像である。pectin 添加群では明確な虚脱が認められるが、erythritol 単独投与群では明らかな虚脱は認められなかった。erythritol 単独投与群の内リンパ水腫の減荷効果を、ライスネル膜の伸展度(%)と

中央階の膨化度 (%) の散布図より回帰直線を求めて検討してみた (図 2)。もし、erythritol による内耳脱水効果があれば、回帰直線は下方偏位することになるが、それによると、erythritol 投与 3 時間より 12 時間のいずれの時期でも回帰直線は有意の偏位を示さなかった (ANCOVA)。一方、pectin 添加群では、図 3 に示すように投与 3 時間をピークに回帰直線は有意に下方偏位を示した (図 3, $p < 0.001$, ANCOVA)。

2) 血漿 ADH と血清浸透圧

蒸留水投与の対照群、erythritol 単独投与群、及び pectin 添加群の血漿 ADH 値と血清 OSM 値の平均値及び標準偏差を図 4 に示す。血漿 ADH 値、血清 OSM 値とも蒸留水を負荷した対照群に比して単独投与群、及び pectin 添加群で有意に上昇する (one way ANOVA)。その上昇は、erythritol 単独投与群で有意に顕著であった ($p < 0.001$, one way ANOVA)。

[考察]

Erythritol は蔗糖に似た純粋な甘みに加えて、軽度の酸味が有り、清涼感を伴うため、優れた人工甘味料として広く用いられている。さらに、カロリーはほぼゼロ (0.4Cal/g) で、非代謝性で、尿に排泄される。毒性に関しても、動物毒性試験では無毒性で、浸透圧利尿剤として臨床応用するには極めて優れた特性を有する。ただ、今回の実験結果で分かるようには、erythritol には高度の瀉下作用があり、脱水による血漿 ADH の顕著な上昇が見られた。血漿 ADH の上昇は内耳の vasopressin-aquaporin2 系を介して内リンパ水腫が形成される⁵⁾。実際、erythritol 単独投与では浸透圧利尿剤としての内耳脱水効果と ADH の上昇による水腫形成効果が拮抗して明確な内耳虚脱現象は認められなかった。一方、pectin を添加して erythritol を投与した群では瀉下作用は抑制され、ADH の上昇も比較的軽度で、顕著な内耳虚脱効果が少なくとも 6 時間は持続した。Pectin を添加した erythritol の服用は、味覚が良好で、作用時間から見て一日 3 回投与が可能で、薬剤コンプライアンスは高いと予想される。ただ、isosorbide と同様⁶⁾、erythritol も浸透圧利尿効果あり、pectin の添加によって瀉下作用を抑制しても、利尿の促進による脱水及び ADH の上昇は避けられない。最近、Naganuma らが主張しているように、十分な水分摂取によって脱水と二次的に生じる ADH の上昇をコントロールすることが今後この薬剤を内リンパ水腫の治療薬として用いる場合肝要である。

[参考文献]

- 1) Matsubara H, et al. Rebound phenomenon in glycerol test. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 419:115-122, 1985.
- 2) Takeda T, et al. The rebound phenomenon of glycerol-induced changes in the endolymphatic space. Acta Otolaryngol (Stockh) 119: 341-344, 1999.
- 3) Kakigi A, et al. Time course of dehydrating effects of isosorbide on experimentally induced endolymphatic hydrops in guinea pigs. ORL 2004; 66: 291-296.
- 4) Safwate A, Kati-Coulibaly S, Davicco MJ, Giry J, Barlet JP. Renin-aldosterone system and arginine vasopressin in diarrhoeic calves. Br Vet J. 1991; 147: 533-7.
- 5) Takeda T, et al. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. Hearing Res 2000; 140: 1-6.
- 6) Kakigi A, et al. Antidiuretic hormone and osmolality in isosorbide therapy and glycerol test. ORL 2006; 68: 217-220.

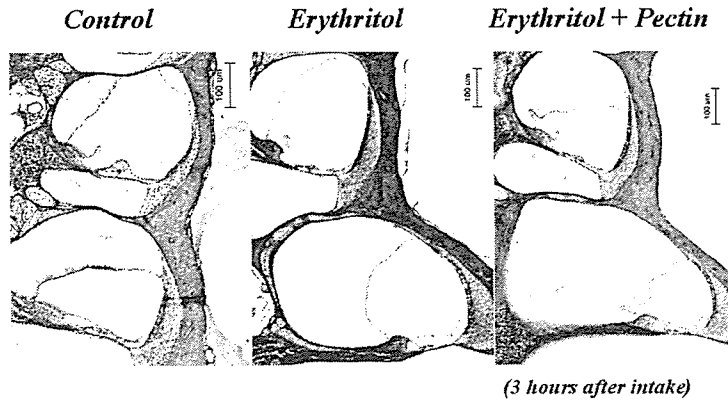
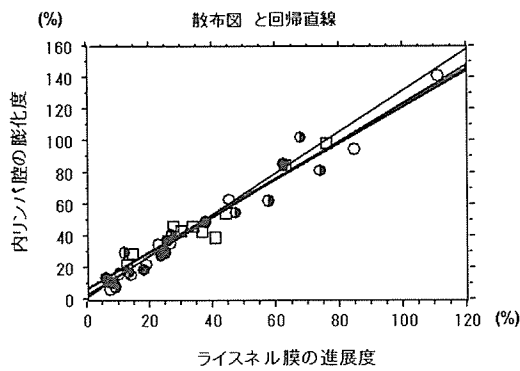
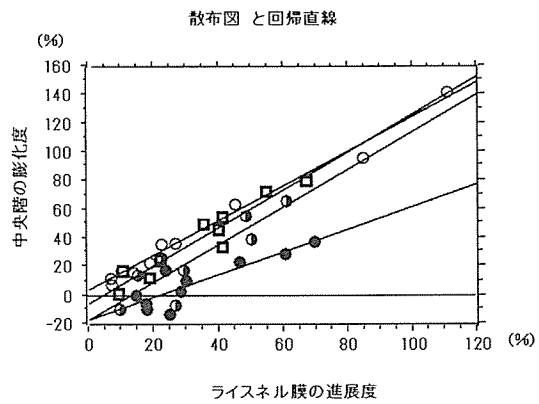


図 1



- IR-S(蒸留水) vs IR-L(蒸留水)
- IR-S(E 3時間) vs IR-L(E 3時間)
- ◐ IR-S(E 6時間) vs IR-L(E 6時間)
- IR-S(E 12時間) vs IR-L(E 12時間)

図 2



- IR-S(蒸留水) vs IR-L(蒸留水)
- IR-S(E+P3時間) vs IR-L(E+P3時間)
- ◐ IR-S(E+P6時間) vs IR-L(E+P6時間)
- IR-S(E+P12時間) vs IR-L(E+P12時間)

図 3

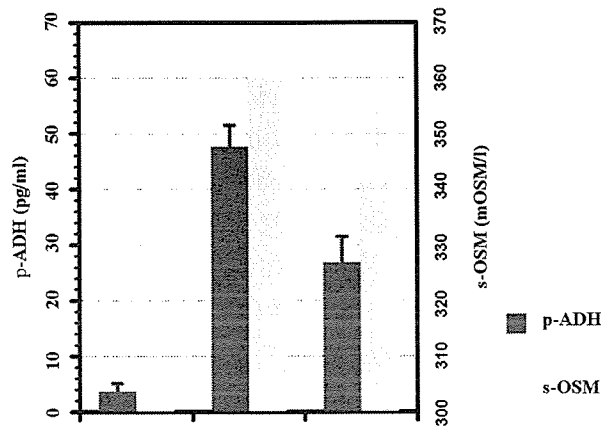


図 4

8. メニエール病における血漿浸透圧

柿本章伸, 田口大藏, 西岡利恵, 竹田泰三
(高知大学医学部耳鼻咽喉科学教室)

[はじめに]

近年メニエール病の病因のひとつとして血漿抗利尿ホルモン (ADH) の関与が報告されている^{1, 2)}. 血漿抗利尿ホルモンは, 血漿浸透圧により制御を受けてもいる. これまでに, メニエール病の血漿もしくは血清浸透圧に関する報告では, 高値を示すという報告^{3, 4)}と正常値と変わらないという報告⁵⁾があり結論を見ていない. 近年, Naganuma ら⁵⁾は水分摂取によりメニエール病の発作をコントロールすることを報告している⁶⁾. 今回われわれは, メニエール病の血漿浸透圧と血漿抗利尿ホルモン値をその間歇期と発作期について検討するとともに, 他の耳疾患とも比較しての報告する.

[対象と方法]

対象はメニエール病確実例である. 発作期と間歇期に血漿 ADH を測定できたのが 147 例. このうち血漿浸透圧を同時に測定できたのは 133 例であった. さらに, 間歇期と発作期の両時期に血漿浸透圧を測定できたのは 100 例であった. メニエール病以外の耳疾患は, 遅発性内リンパ水腫, 急性低音障害型難聴, 若年性一側聾, 耳閉塞感症である. 検討項目は, 1. 間歇期と発作期の血漿 ADH を paired t-test で比較, 2. 間歇期と発作期の血漿浸透圧を paired t-test で比較, 3. 間歇期の血漿 ADH と浸透圧の相関を検討, 4. 発作期の血漿 ADH と浸透圧の相関を検討, 5. 他の耳疾患における初診時の血漿浸透圧・ADH と間歇期血漿浸透圧・ADH を Cochran-Cox test で比較, とした.

[結果]

図 1 に間歇期と発作期の血漿 ADH を示す. 間歇期は 6.2 ± 6.1 pg/ml, 発作期は 8.2 ± 8.0 pg/ml であり, 両者間には有意の差を認めた.

図 2 に間歇期と発作期の血漿浸透圧を示す. 間歇期は 295.3 ± 89.2 mOsm/kg H₂O, 発作期は 295.7 ± 160.8 mOsm/kg H₂O であり, 両者間には有意の差は認めなかった.

図 3 に間歇期における血漿 ADH と浸透圧の相関をしめす. 両者間に有意の相関は認めなかった.

図 4 に発作期における血漿 ADH と浸透圧の相関をしめす. 両者間に有意の相関は認めなかった.

メニエール病の間歇期における血漿浸透圧と ADH を他疾患と比較してみた (図 5). メニエール病の血漿 ADH 値は耳閉塞感症と有意の差を認めた. 血漿浸透圧は若年性一側聾と耳閉塞感症と有意の差を認めた.

[考察]

メニエール病において間歇期の血漿 ADH と浸透圧は共に異常高値であり, 他にも遅発性内リンパ水腫, 急性低音障害型難聴の内リンパ水腫を呈する疾患においても同様の傾向が見られた. 遅発性内リンパ水腫の原因となる若年性一側聾においては, 血漿浸透圧は高値であったが, 血漿浸透圧は正常値であった. 内リンパ水腫の前段階では血漿浸透圧は異常値を示さない可能性が示唆される結果であった. 耳閉塞感症においては, 内リンパ水腫を伴わなかったためか, 血漿浸透圧, ADH とともにメニエール病間歇期よりも低値であった.

メニエール病に関して間歇期, 発作期ともに ADH と浸透圧に相関は認めなかった. 発作期に血漿

ADH は更なる上昇を示すものの血漿浸透圧は不変であった。これらのことは、血漿 ADH と浸透圧は相互に影響し合っているが、メニエール病の発作には血漿 ADH の高値は関与していると考えられるが、浸透圧に関しては、はっきりとした関連を見出すことは出来なかった。血漿浸透圧の高値が持続することにより発作を惹き起こしている可能性も考えられる。メニエール病の治療は、メニエール病の病理学的特長が内リンパ水腫であることから、内リンパ水腫の軽減となる。しかしながら、臨床上よく使用されている浸透圧利尿剤は、血漿浸透圧を上昇させるため2次的に血漿 ADH を上昇させることが知られている⁷⁾。したがって、治療薬が2次的にメニエール病の病態を悪化させる可能性が出てくる。このため、浸透圧利尿剤を使用する際には、血漿浸透圧をモニターしたり水分摂取により血漿浸透圧の上昇を抑制する等の処置を講じることが必要と考える。

[結論]

メニエール病と内リンパ水腫関連疾患において血漿浸透圧と ADH は高値であった。
メニエール病の発作期には血漿 ADH は更なる上昇を認めたが浸透圧は不変であった。
メニエール病の間歇期と発作期において、血漿 ADH と浸透圧に相関は認めなかった。
メニエール病の発作に血漿浸透圧の関与を積極的に支持する結果は認められなかった。

[参考文献]

- 1) Takeda T, Kakigi A, Saito H. Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1995;519:219-22.
- 2) Aoki M, Ando K, Kuze B, Mizuta K, Hayashi T, Ito Y. The association of antidiuretic hormone levels with an attack of Meniere's disease. *Clin Otolaryngol.* 2005 Dec;30(6):521-5.
- 3) Angelborg C, Klockhoff I, Stahle J. Serum osmolality in patients with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol.* 1973 Dec;76(6):450-4.
- 4) Celestino D, Ralli G. Plasmatic osmolality in Meniere's disease. *J Laryngol Otol.* 1981 Mar;95(3):273-7.
- 5) Kitano H, Kitahara M. Serum osmolality in Meniere's disease. *Am J Otol.* 1987 Jul;8(4):327-9.
- 6) Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, Okamoto M. Water may cure patients with Meniere disease. *Laryngoscope.* 2006 Aug;116(8):1455-60.
- 7) Kakigi A, Takeda T, Sawada S, Taguchi D. Antidiuretic hormone and osmolality in isosorbide therapy and glycerol test. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2006;68(5):279-82.

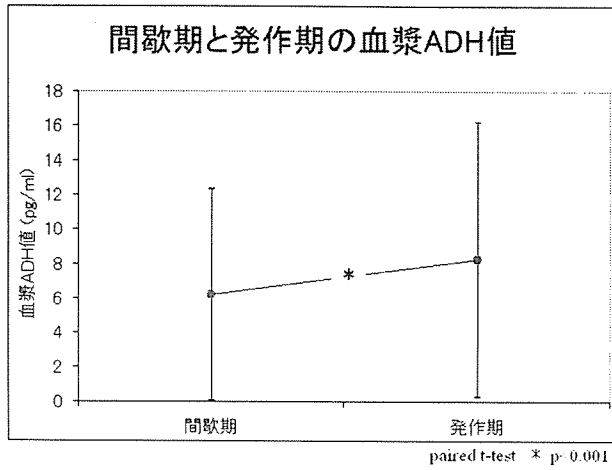


図 1. 間歇期と発作期の血漿 ADH

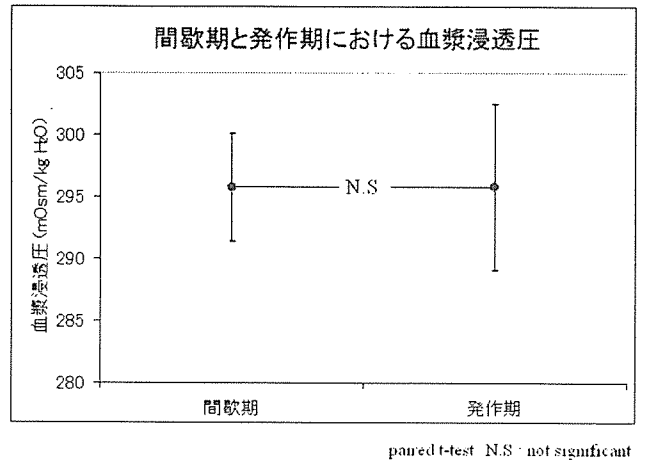


図 2. 間歇期と発作期の血漿浸透圧

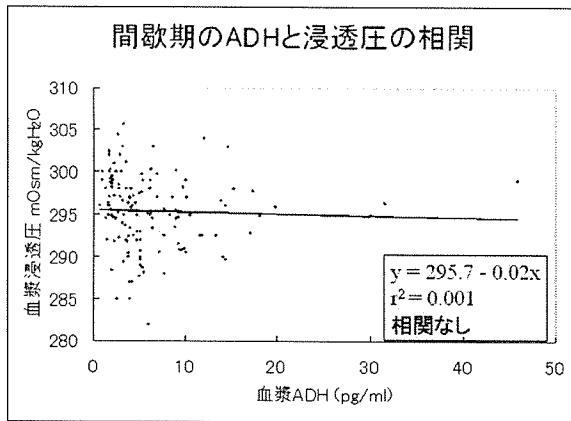


図 3. 間歇期の血漿 ADH と浸透圧の相関

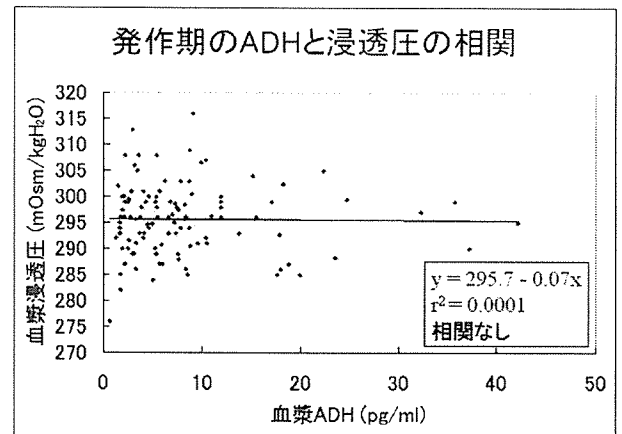


図 4. 発作期の血漿 ADH と浸透圧の相関

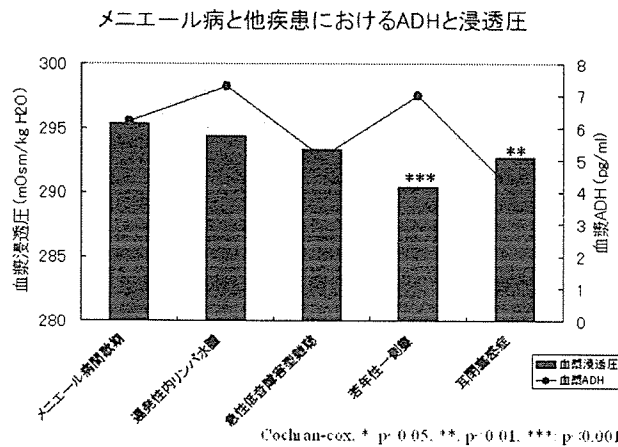


図 5. メニエール病と他疾患における血漿 ADH と浸透圧

9. メニエール病発作における血漿 ADH、ストレス、心理的側面の関連性

青木光広, 安藤健一, 水田啓介, 伊藤八次

(岐阜大学医学部 耳鼻咽喉科)

[はじめに]

メニエール病症例では血漿抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone; 以下 ADH) が高く, とくにめまい発作期ではさらに有意に高くなることが報告されている (1,2). 動物実験でも, 慢性的に ADH を投与することで内リンパ水腫が形成されることや内耳には ADH 受容体が種々存在することが証明されている (3,4). こうしたことは, ADH と内リンパ水腫との関連性を示唆する. しかし, ヒトにおけるそのメカニズムについてはいまだ不明な点が多い. メニエール病と関連深いストレスや, めまい発作時にみられる嘔吐や吐気は ADH 放出促進に働くことが知られている (5,6). また, メニエール病では有病率が高い片頭痛症を有する症例では ADH 反応感受性が高いとの報告もある. 従って, メニエール病症例のみみられる血漿 ADH 上昇はめまい発作に伴う結果なのか, メニエール病症状発症のための原因なのかは明らかでない. そこで, メニエール病とその他のめまい症例におけるめまい発作期の血漿 ADH と, ストレス因子, 心理的側面, 頭痛の有無などの臨床的背景因子との関連性を検討した.

[方法]

めまいの発作のために入院を要しためまい症例のうち, メニエール病症例 18 名とメニエール病以外のめまい症例 20 名を対象として検討した. 症例の内訳は AAO-HNS によるメニエール病症例の病期分類 (7) では, ステージ 1 が 5 例, ステージ 2 が 10 例, ステージ 3 が 3 例であった. その他のめまい症例の診断内訳は前庭神経炎が 5 例, めまいを伴う突発性難聴が 3 例, 特発性内耳障害が 8 例, BPPV が 1 例, 原因不明が 3 例であった. 全症例で, 午前中に採血を行い, 血漿 ADH および血漿浸透圧を測定した.

ストレススコアとして, Homes&Rahe によるライフイベントのうち, 最近 3 ヶ月間にストレスと思われるものにチェックしてもらい, 個々のライフイベントにつけられた Life change unit (LCU) スコアの合計を計測した (8). 心理的側面として, 抑うつ状態評価として Self-rating questionnaire for depression (SRQ-D) を用いた (9). めまい発作時における嘔吐や吐気があったどうか, また頭痛の既往についても質問した. 頭痛診断は国際頭痛学会の 2004 年診断基準に基づいて行った (10).

結果は平均と 95%信頼区間 (95%CI) を呈示した. また, 有意差検定には two-tailed t-test を用いて $p < 0.05$ を有意差ありとした. 相関検定は spearman 相関検定から計測した.

[結果] (表 1)

メニエール病群とその他のめまい群との平均年齢の違いはなかった. 採血はメニエール病でめまい発作後 1.2 日 (95%CI: 0.7–1.6 日), その他の群では 1.9 日 (95%CI: 1.1–2.7 日) で行われており, 有意な差はなかった. メニエール病症例群での平均血漿 ADH は 4.2 pg/ml (95%CI: 3.4–4.9 pg/ml) で, その他のめまい症例群 (2.1 pg/ml, 95%CI: 1.7–2.5 pg/ml) に比較して有意に高かった ($p < 0.01$). 血漿浸透圧においてもメニエール病群で有意に高い結果であった ($p < 0.05$). メニエール病群で 60%, その他のめまい群で 58% の症例で吐気, 嘔吐がみられた. また, 頭痛有病率は, メニエール病群で 66%, その他のめまい症例群で 55% であり, 有意な差はなかった.

ストレス評価として用いた LCU スコアは、メニエール病症例で 91 点 (95%CI; 69-114), その他のめまい群では 64 点 (95%CI; 39-89) で両群間に有意な差はなかった ($p>0.05$). しかし, 自分の病気 (めまい) をストレスと感じていた症例がメニエール病群で 70%, その他のめまい群の 16.6%と比較して有意に多かった. SRQ-D では両群間に有意な差はなかったがともに抑うつ疑いレベル (SRQ-D >10 点) であった. 血漿 ADH と有意な相関を認めた項目はなかった (血漿浸透圧, LCU, SRQ-D).

[考察]

メニエール病症例のめまい発作期における血漿 ADH は有意に高い値を示した. これは以前報告された結果と一致している. 血漿 ADH において, 入院を要したメニエール病症例群で, その他のめまい症例群に比較しても有意に高く, 正常域 (3.5pg/ml 以下) に比しても高い結果となった. しかし, こうした結果はメニエール病発症の原因なのか, めまい発症による結果なのかについてはいまだ議論が残されている.

原因と考える仮説を支持するものとして, 慢性的な ADH 投与が血漿 ADH 上昇と内リンパ水腫形成を誘導すること, ADH は内耳内リンパ嚢で水再吸収を抑制し, 内リンパ水腫形成に働く可能性があることを報告した動物実験がある. また, 血漿浸透圧とは独立して, 内耳圧上昇後血漿 ADH は減少し, 内耳圧減圧により血漿 ADH は上昇することが動物実験で示された (11). こうした結果は, 血漿 ADH は内耳圧調整に働いている可能性を示唆するが, ヒトにおいてはこうした機構は証明されていない. 今回の結果のようなめまい発作期におけるメニエール病症例での血漿 ADH 上昇は内耳圧制御破綻により誘導された可能性も否定はできない.

結果として考えた場合, 嘔吐や吐気は ADH 放出促進に働くことが知られている (6). しかし, 嘔吐が誘発されためまい症例が嘔吐なしの症例に比べて血漿 ADH が高いことはなかった. また, 片頭痛など一次性頭痛症例ではドーパミン反応過敏性が高く, それにより ADH 感受性が高くなっていることが知られている (12). また, メニエール病症例では片頭痛有病率は健常成人に比して有意に高いことも報告されている (13). 今回の症例では片頭痛有病率はその他のめまい症例群との間に有意な差はなかった. 従って, メニエール病症例では, 片頭痛症例のように原発性に ADH 反応感受性が高いかどうかは不明である.

また, ADH は情動的ストレスにより誘導されることが知られている (5). 情動的ストレスに慢性的にさらされることでメニエール病発症が増す危険性が報告されている (14). その一方, めまい発作とめまい発作後での情動的ストレスイベントの頻度に有意な差はないとの報告もある (15). 今回の結果でも, メニエール病群とその他のめまい群間でのストレススコアやストレスイベント数で有意な差はなかった. しかし, 自分の病気をストレスとしている症例の割合がメニエール病群で有意に高かった. これは, メニエール病症例にとっては, 次のめまい発作が予測不能であることや, 徐々に進行する難聴に対する不安は, 過労, 疲労や重責などよりも, 常に慢性的ストレス状態を引き起こしている可能性がある. こうした状況はストレス制御システムである HPA 系の活性化を引き起こし, 血漿 ADH 上昇を引き起こしている可能性が示唆される. しかしながら, 今後もメニエール病における内リンパ水腫形成と ADH についての詳細な検討は必要と思われる.

[参考文献]

- 1) Takeda T., Kakigi A. & Saito H. (1995) Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 519: 219-22.

- 2) Aoki M, Ando K, Kuze B, Mizuta K, Hayahsi T, Ito Y. (2005) The association of antidiuretic hormone levels with an attack of Meniere's disease. *Clin Otolaryngol* 30: 521-5.
- 3) Takeda T., Takeda S., Kitano H. et al. (2000) Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. *Hear. Res.* 140: 1-6.
- 4) Kumagami H., Loewenheim H., Beitz E. et al. (1998) The effect of anti-diuretic hormone on the endolymphatic sac of the inner ear. *Pflugers Arch.* 436: 970-5.
- 5) Dugue B., Leppanen EA., Teppo AM. et al. (1993) Effect of psychological stress on plasma interleukins-1 beta and 6, C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, anti-diuretic hormone and serum cortisol. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 53: 555-61.
- 6) Rowe JW, Shelton RL, Helderman JH. et al. (1979) Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. *Kidney Int.* 16: 729-35.
- 7) American Academy of Otolaryngology Committee on Hearing and Equilibrium. (1995) Guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Menière's disease. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 113: 181-5.
- 8) Holmes TH. & Rahe RH. (1967) The social readjustment rating scale. *J. Psychosom. Res.* 11: 213-8.
- 9) Rockliff BW. (1969) A brief self-rating questionnaire for depression (SRQ-D). *Psychosomatics* 10: 236-43.
- 10) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004 Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. (2004) The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 24 (Suppl 1): 1-160.
- 11) Podda MV., Ivali R. & Faedda R. et al. (1999) Inner ear pressure changes modify ADH secretion in freely moving guinea pig. *J. Nephrol.* 12: 47-50.
- 12) Gupta VK. (1997) A clinical review of the adaptive role of vasopressin in migraine. *Cephalalgia.* 17: 561-9.
- 13) Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. (2001) The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology* 56: 436-41.
- 14) Soderman AC., Moller J., Bagger-Sjoberg D. et al. (2004) Stress as a trigger of attacks in Meniere's disease. A case-crossover study. *Laryngoscope.* 114:1843-8.
- 15) House JW, Crary W, Wexler M. (1980) The inter-relationship of vertigo and stress. *Otolaryngol Clin North Am* 13: 625-629.

表1

メニエール病症例

| 年齢 | 性 | Stage | 発作から測定 までの日数 | ADH (pg/ml) | 血漿浸透圧 (Osm/kgH ₂ O) | 嘔吐/吐気 の有無 | 頭痛の有無 | SRQ-D | LCU | LCUチェック 項目数 | 自分の病気を ストレス |
|-------|---|-------|-----------------|----------------|-----------------------------------|--------------|-------|----------|--------|----------------|----------------|
| 27 | 男 | 2 | 0 | 7.4 | 293 | -/- | | 0 | 53 | 1 | はい |
| 28 | 女 | 1 | 1 | 2.4 | 294 | +/- | | 3 | 131 | 3 | いいえ |
| 31 | 女 | 2 | 1 | 4.1 | 284 | +/+ | T | 19 | 186 | 4 | はい |
| 33 | 男 | 2 | 0 | 7.2 | 290 | +/- | M | 9 | 60 | 2 | いいえ |
| 35 | 女 | 1 | 1 | 3.7 | 284 | +/- | M | 15 | 39 | 1 | いいえ |
| 41 | 男 | 3 | 3 | 4.2 | 305 | -/- | M | 8 | 142 | 3 | いいえ |
| 45 | 女 | 1 | 1 | 3.1 | 297 | -/- | T | 15 | 53 | 1 | はい |
| 46 | 女 | 1 | 1 | 2.9 | 284 | -/- | M | 15 | 66 | 2 | はい |
| 46 | 男 | 3 | 1 | 3.8 | 294 | -/- | T | 9 | 92 | 3 | はい |
| 52 | 女 | 2 | 1 | 4.8 | 294 | +/- | M | 18 | 53 | 5 | はい |
| 53 | 女 | 2 | 3 | 5.7 | 308 | -/- | | 18 | 113 | 4 | はい |
| 54 | 男 | 2 | 3 | 2.7 | 293 | -/- | T | 26 | 66 | 2 | はい |
| 59 | 女 | 2 | 1 | 4.6 | 295 | +/+ | T | 12 | 129 | 4 | はい |
| 60 | 女 | 3 | 1 | 5.1 | 297 | -/- | | 2 | 53 | 1 | はい |
| 62 | 男 | 2 | 0 | 6 | 292 | +/- | | 5 | 55 | 2 | いいえ |
| 65 | 女 | 1 | 1 | 2.3 | 302 | -/- | | 14 | 90 | 2 | はい |
| 66 | 女 | 2 | 1 | 1 | 323 | +/+ | T | 15 | 66 | 2 | はい |
| 84 | 女 | 2 | 1 | 3.8 | 291 | +/+ | T | 10 | 197 | 3 | はい |
| 平均 | | | 1.2 | 4.2 | 296 | | | 11.8 | 91.3 | 2.5 | |
| 95%CI | | | 0.7-1.6 | 3.4-4.9 | 291-300 | | | 8.9-14.9 | 69-114 | 1.9-3.0 | |

その他のめまい症例

| 年齢 | 性 | Stage | 発作から測定 までの日数 | ADH (pg/ml) | 血漿浸透圧 (Osm/kgH ₂ O) | 嘔吐/吐気 の有無 | 頭痛の有無 | SRQ-D | LCU | LCUチェック 項目数 | 自分の病気を ストレス |
|-------|---|-------|-----------------|----------------|-----------------------------------|--------------|-------|----------|-------|----------------|----------------|
| 31 | 男 | SDV | 1 | 2.4 | 293 | +/- | T | 22 | 206 | 5 | はい |
| 39 | 男 | ILD | 1 | 3.5 | 294 | +/+ | | 6 | 36 | 2 | いいえ |
| 40 | 男 | ILD | 3 | 1.6 | 291 | +/- | M | 9 | 39 | 2 | いいえ |
| 40 | 女 | ILD | 3 | 1.5 | 293 | +/- | T | 5 | 76 | 3 | いいえ |
| 43 | 女 | ILD | 1 | 1.3 | 284 | +/- | T | 15 | 39 | 3 | いいえ |
| 47 | 女 | ILD | 0 | 1.1 | 292 | +/- | | 7 | 44 | 1 | はい |
| 47 | 男 | Un | 1 | 1.7 | 296 | -/- | | 18 | 36 | 2 | いいえ |
| 52 | 男 | VN | 6 | 2.3 | 298 | -/- | | 5 | 44 | 2 | いいえ |
| 53 | 男 | VN | 0 | 1.7 | 293 | -/- | T | 7 | 0 | 0 | いいえ |
| 56 | 男 | VN | 0 | 4.2 | 287 | -/- | | 12 | 45 | 3 | いいえ |
| 63 | 女 | ILD | 3 | 3.3 | 287 | +/- | | 6 | 64 | 0 | いいえ |
| 63 | 女 | ILD | 2 | 1 | 285 | +/- | | 8 | 103 | 3 | いいえ |
| 63 | 女 | SDV | 0 | 3.1 | 295 | -/- | M | 16 | 39 | 1 | いいえ |
| 63 | 女 | SDV | 1 | 1.6 | 296 | -/- | T | 4 | 64 | 0 | いいえ |
| 68 | 女 | VN | 4 | 1.4 | 284 | +/- | M | 12 | 36 | 1 | いいえ |
| 68 | 女 | BPPV | 0 | 3.1 | 292 | -/- | | 10 | 53 | 1 | いいえ |
| 68 | 男 | Un | 2 | 1.8 | 289 | -/- | | 13 | 195 | 5 | いいえ |
| 70 | 女 | ILD | 0 | 1.2 | 296 | +/- | M | 7 | 0 | 0 | いいえ |
| 79 | 女 | Un | 5 | 2.2 | 291 | +/+ | M | 10 | 100 | 5 | いいえ |
| 82 | 女 | VN | 5 | 2 | 292 | +/+ | T | 11 | 63 | 4 | はい |
| 平均 | | | 1.9 | 2.1 | 291 | | | 10.2 | 64.1 | 2.2 | |
| 95%CI | | | 1.1-2.7 | 1.7-2.5 | 290-293 | | | 8.1-12.2 | 39-89 | 1.7-3.1 | |

SDV; sudden deafness with vertigo, ILD; Idiopathic labyrinth dysfunction, VN; vestibular neuritis, BPPV; benign paroxymal positional
Un; unidentified diagnosis, T; 緊張型頭痛、M; 片頭痛

10. 内リンパ水腫関連疾患症例における血漿 AVP 値の日内変動

長沼英明, 徳増厚二, 落合 敦, 岡本牧人
(北里大学医学部耳鼻咽喉科・神経耳科)
河原克雅 (同・生理学)

[はじめに]

メニエール病の内耳病理所見である内リンパ水腫の誘発・増悪因子として ARG-Vasopressin(AVP)の関与が示唆される動物・臨床研究が多数報告されている¹⁻⁶. Takeda らはモルモットに AVP (400-1000 μ U/kg/min, 1 週間の慢性投与) を腹腔内に投与することによりライスネル膜の変形と中央階面積の増大を示し, 形態学的に内耳に内リンパ水腫を作製した. また Takeda らは内リンパ関連疾患で血漿 AVP 値が高値である事を報告している⁶. これらのことより, 我々は水分摂取による Vasopressin の分泌の抑制はメニエール病の発作を軽減させる可能性が期待できると考えた. そこで 2000 年より, これまで当科にて行ってきたメニエール病の発作間欠期治療 (蝸牛症状出現時 (聴力低下, 耳鳴, 耳閉塞感) と回転性めまい発作時にイソソルビド 90ml/day の短期使用) に加えて, 毎日継続して水分摂取 (35ml/kg/day) を行い, 特に聴力の長期予後に有効である事を確認し, 報告した⁷. 昨年より水分摂取治療導入の一環として, 血漿 AVP 値の日内変動を測定し内リンパ水腫関連疾患の同ホルモンの日内変動に何らかの特徴があるかどうかを検討したので報告する.

[対象と方法]

対象は, メニエール病確実例 (AAO-HNS1995, guideline⁸) 9 例, 年齢:26-65, 47 ± 15 歳, 低音部の急性感音難聴症例 18 例, 年齢:19-71, 47 ± 14 歳である. 血漿 AVP 値は 7:00, 9:00, 12:00, 15:00, 19:00, 22:00 に測定した.

[結果]

血漿 AVP 値の範囲は, メニエール病: 0.7-8.0 pg/ml (2.2 ± 1.8 pg/ml), 低音部の急性感音難聴: 0.7-9.6 (2.2 ± 2.2), 全体: 0.7-9.6 (2.2 ± 2.1) であった. 図 1-6 に各々の日内変動を示す. 対象全体の血漿 AVP 値の日内変動: 図 1, 対象全体 (2.0 pg/ml 以上の値を含む例のみ: 15 例): 図 2, メニエール病: 図 3, メニエール病 (2.0 pg/ml 以上の値を含む例のみ: 5 例): 図 4, 低音部の急性感音難聴症例: 図 5, 低音部の急性感音難聴症例 (2.0 pg/ml 以上の値を含む例のみ: 10 例): 図 6.

[考察]

一般に血漿 AVP 値の日内変動は夜間は高値で日中は低値をとると報告されている. 今回, 内リンパ水腫関連疾患 (メニエール病, 低音部の急性感音難聴) の血漿 AVP 値の日内変動を測定した. 対象全体では, 9:00 と 15:00 以降に比較的高い値を示し, 症例を血漿 AVP 値に 2.0 pg/ml 以上の値を含む症例に限ると, その傾向は強くなった. メニエール病症例のみでは, 9:00 に最も低値を, 19:00 に最も高値をとり, その間はこの 2 つの値に徐々に変化するという変化を示した. メニエール病症例の中で 2.0 pg/ml 以上の値を含む症例に限ると, 19:00 のピークがより高くなるが, 全体の傾向は同様であった. 低音部の急性感音難聴症例では 9:00 以降持続的に比較的高い値をとり, 2.0 pg/ml 以上の値を含む症例に限ると, 9:00 と 15:00 以降に比較的高い値を示し, 日内変動が崩れているようにも考えられた. 特に 9:00 にピークを認めることの原因は今後検討すべきであると考えられた. 総じて, 今回の結果では内リ

ンパ水腫関連疾患では、夜間を迎える前に（15:00）既に比較的高い値を示していたことは興味深い。

[結論]

内リンパ水腫関連疾患では、血漿 AVP 値 9:00 に1つのピークを認め、その後夜間を迎える前に（15:00）既に比較的高い値を示す傾向が示唆された。

[参考文献]

- 1) Takeda T, Takeda S, Kitano H, et al. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration vasopressin. *Hear. Res.* 2000; 140: 1-6.
- 2) Sawada S, Takeda T, Kitano H, et al. Aquaporin-2 regulation by vasopressin in the rat inner ear. *Neuro Report* 2002; 13: 1127-1129.
- 3) Takeda T, Sawada S, Takeda S, et al. The effects of V2 antagonist (OPC-31260) on endolymphatic hydrops. *Hear. Res.* 2003; 182: 9-18
- 4) Mhatre AN, Jero J, Chiappini I, Bolasco G, Barbara M, Lalwani, AK. Aquaporin-2 expression in the mammalian cochlea and investigation of its role in Meniere's disease. *Hear. Res.* 2002; 170: 59-69.
- 5) Kitano H, Suzuki M, Kitanishi T, et al. Regulation of inner ear fluid in the rat by vasopressin. *Neuro Report* 1999; 10: 1205-1207.
- 6) Takeda T, Kakigi A, Saito H, Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995; Suppl 519: 219-222.
- 7) Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, Okamoto M. Water May Cure Patients With Meniere Disease. *Laryngoscope* 2006; 1455-1460.
- 8) Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113: 181-185.

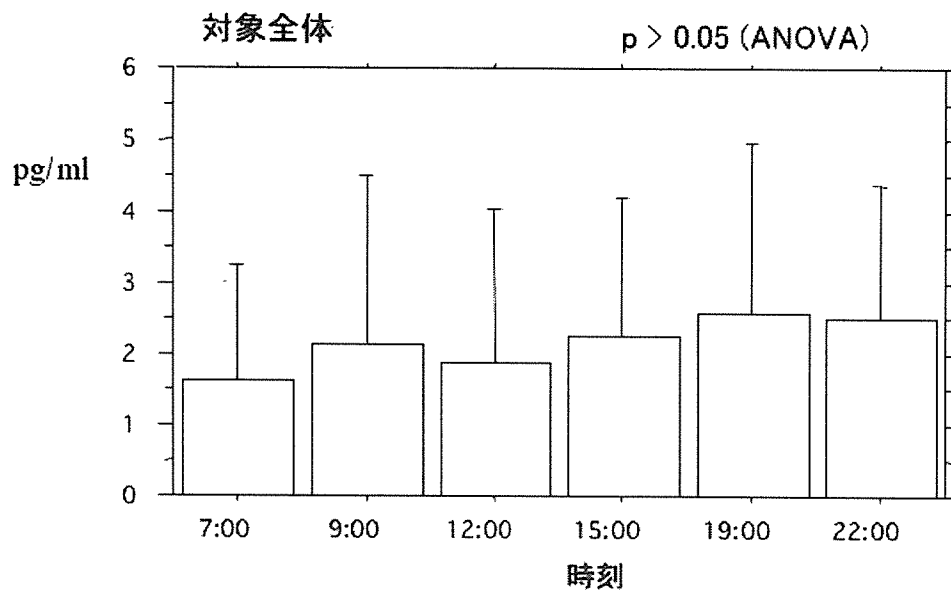


图 1

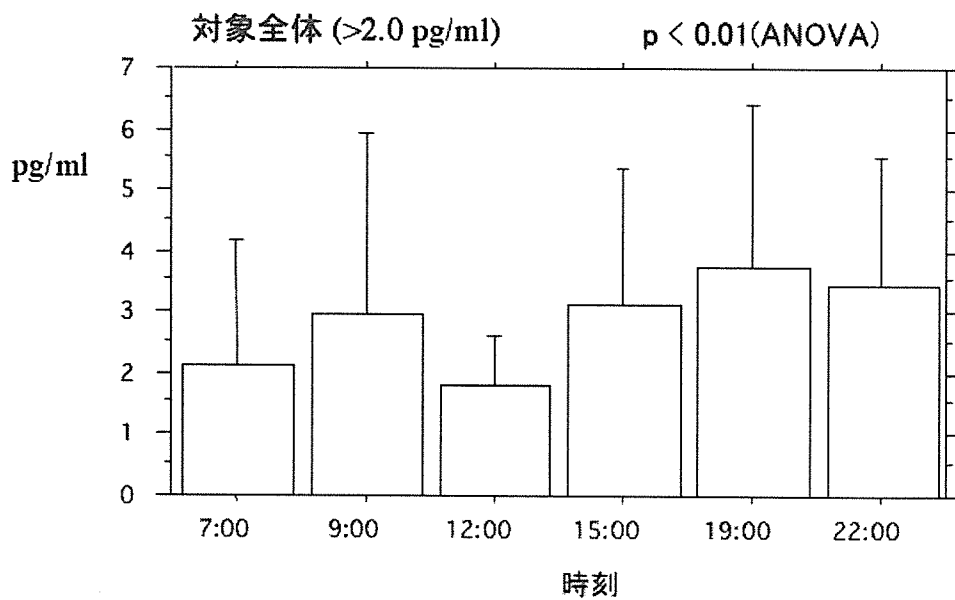


图 2

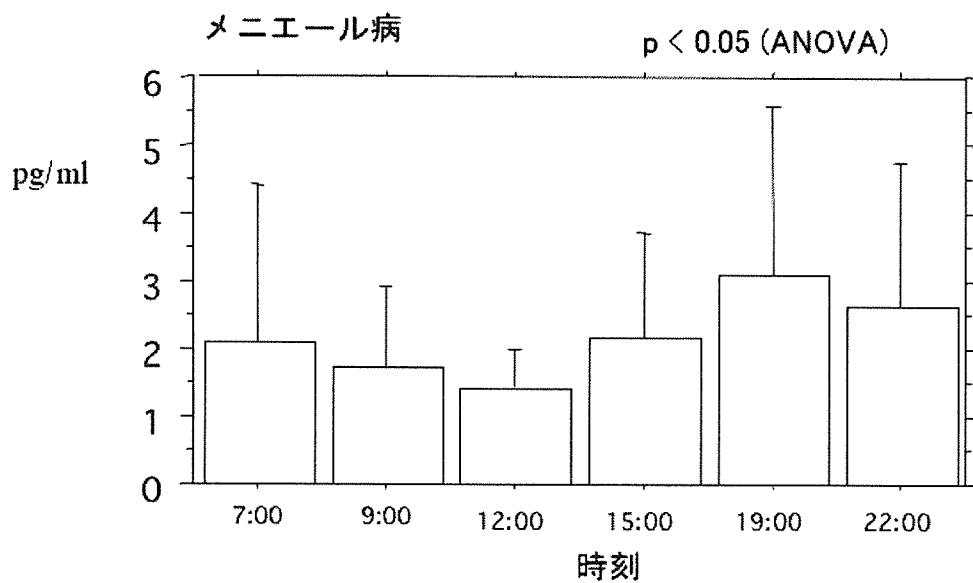


図 3

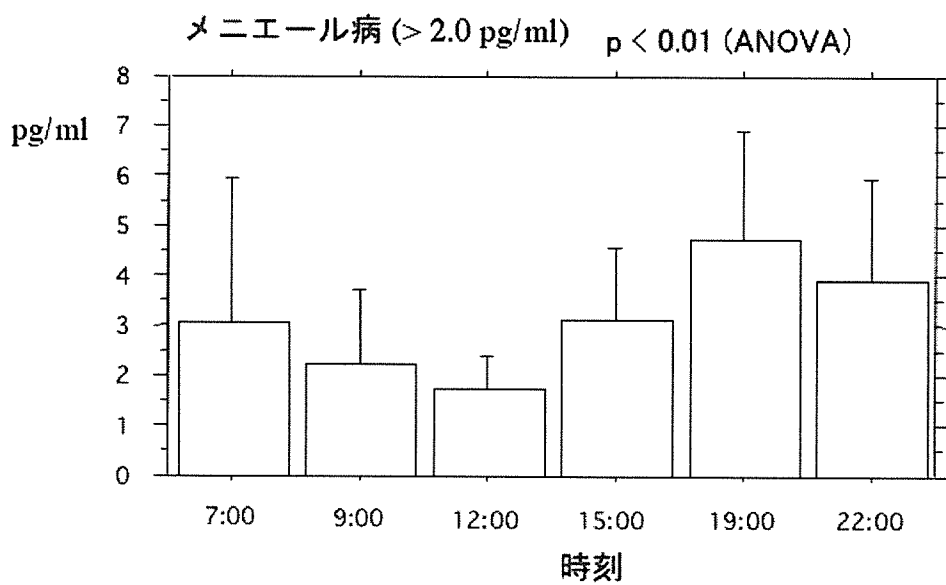


図 4

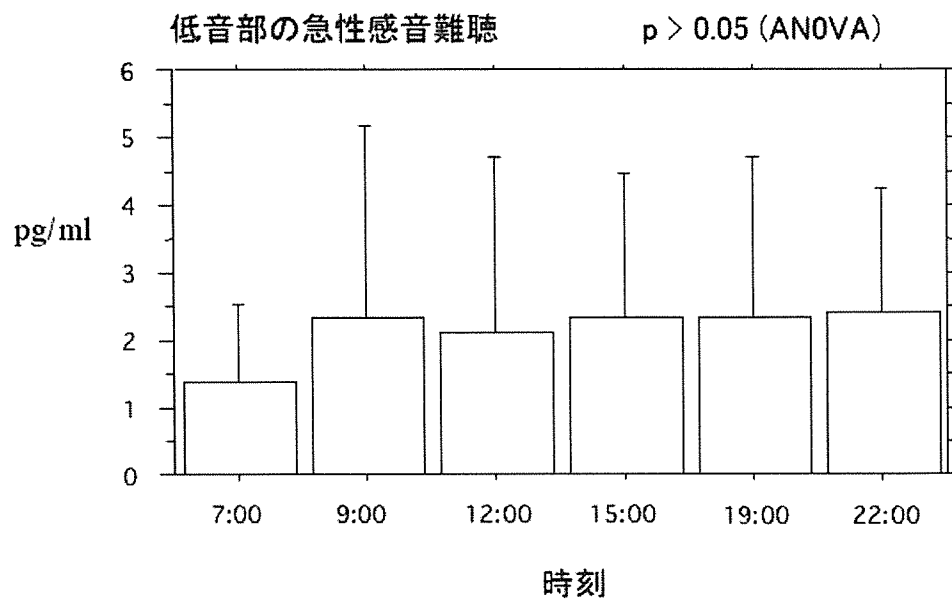


図 5

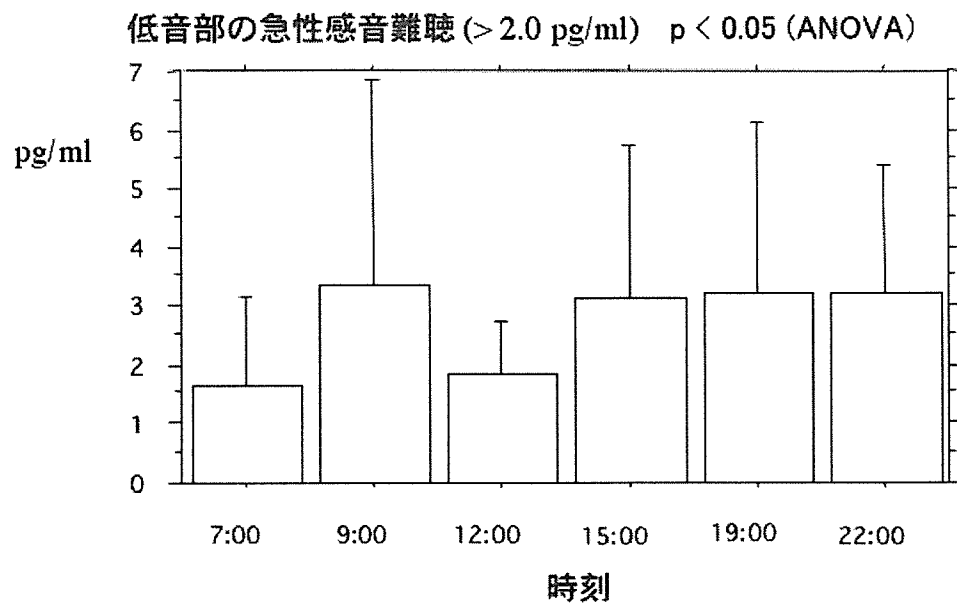


図 6

1 1. 内リンパ嚢再手術例における血中抗利尿ホルモン動態の長期経過観察

北原 紘, 堀井 新, 土井勝美, 久保 武
(大阪大学大学院耳鼻咽喉科)

[はじめに]

日常診療においてメニエール病患者に遭遇することはしばしばあるが, 8割以上の症例は内服治療と生活指導によって軽快する 1). 残りの約 2割は保存的治療によっても回転性めまい発作を繰り返し感音難聴が徐々に進行する難治例であり, このような症例に対して, 当施設では内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術を施行している 2). 本手術は機能温存術であるがゆえに, 聴力保存率は高く非常に安全な外科療法であるが, めまい発作の再発が問題となることがある. 今回, 内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術後 6-7年目の再発症例 3例に対して再手術を施行する機会があり, 再手術後に良好な結果が得られた. 初回手術時から何らかの方法で各症例の予後が予見できないかを検討するため, 同 3症例に関してめまい頻度, 聴力レベルおよび血中抗利尿ホルモン値を, 初回手術前から再手術後までの長期にわたり観察したので報告する.

[症例]

症例: 34歳, 男性, コンサルタント会社企画部長.

現病歴: 1996年頃より右耳鳴, 右難聴を自覚. その後も蝸牛症状の増悪寛解を繰り返した. 1997年に入り, 回転性めまいを伴うようになった. 保存的治療に抵抗するため, 1999年10月に紹介受診. 1999年12月に内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術を施行した.

初回手術時現症: 術前・めまい発作頻度: 4.2回/月. 術前・純音聴力4分法(250, 500, 1k, 2kの平均法による): 右 47.5dB, 左 11.3dB. 術前・グリセロールテスト: 右陽性, 左陰性. 術前・温度刺激検査(ENGを用いた冷温交互注水法による): 右 CP22.5%, 陰~陽性. 血中抗利尿ホルモン値: 4.5pg/ml.

初回手術所見および術後経過: 術式の詳細は既に報告した通りである 2). 術後2週間で血中抗利尿ホルモン値は 1.0pg/ml まで低下. 1999年12月の初回手術施行後, めまい発作なく順調に経過し, 聴力も右 22.5dB まで回復, グリセロールテストも陰性化した. その後, 仕事も再び多忙となり, 不規則な生活を余儀なくされた. 術後1年で血中抗利尿ホルモン値 9.5pg/ml, 2年で 9.1pg/ml と上昇に転じた. 2004年末頃より右耳鳴, 右耳閉感を自覚. 2005年に入りめまい発作が再発し, しだいに頻度を増した. 保存的治療を行うも無効であったため, 2005年4月に局所麻酔下に再手術施行した.

再手術時現症: 再手術前・めまい発作頻度: 3.3回/月. 再手術前・純音聴力4分法(250, 500, 1k, 2kの平均法による): 右 41.3dB, 左 11.3dB. 再手術前・グリセロールテスト: 右陽性, 左陰性. 再手術前・温度刺激検査(ENGを用いた冷温交互注水法による): 右 CP20.5%, 陰~陽性. 血中抗利尿ホルモン値: 4.9pg/ml.

再手術所見および術後経過: 再手術時には乳突洞は再生粘膜によって被覆され, 粘膜は内リンパ嚢内腔に食い込むような形で嚢を閉鎖していた. 乳突削開をさらにすすめ乳突粘膜を可及的に除去した後, 内リンパ嚢を再開放し, 初回手術同様に嚢内腔, 嚢周囲にステロイドを留置して手術を終了した. 2005年4月の再手術施行後, めまい発作なく順調に経過し, 聴力も右 27.5dB まで再び回復安定した. 再手術施行後1年以上経過したが, 現在までとくに問題なく経過している. 再手術後1年で血中抗利尿ホルモン値は 1.4pg/ml と低値を維持している. 本症例の経過を図1にグラフで示し, 同様な経過をたどっ

た他2例をまとめて表1に示す。

[考察]

今回、内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術施行後6—7年目にめまい発作再発した難治性再発性メニエール病3例に対して、再手術を施行する機会を得た。初回および2回目の手術前後の症状経過から判断して、本手術は難治性メニエール病のめまい発作抑制および聴力改善に対して一定の効果を持ち、再発例に対しても安全に行える治療法であると考えられた。

血中抗利尿ホルモン動態が本手術の予後を予見するマーカーにならないかを検討するため、今回再発再手術に至った3症例に関して、長期にわたりめまい、聴力、抗利尿ホルモンを経過観察した結果、3症例ともグリセロールテスト再陽性化およびめまい発作再発に先駆けて、血中抗利尿ホルモン値の再上昇を認めた(図1, 表1)。すなわち、術後一旦低下した血中抗利尿ホルモン値が上昇に転じ、長期的に高値が持続すると、数年して内リンパ水腫が発生し、めまい発作が再発する可能性が示唆された。

過去の報告によると、メニエール病、遅発性内リンパ水腫などの内リンパ水腫疾患患者の血中抗利尿ホルモン値が、突発性難聴や良性発作性頭位めまい症など非内リンパ水腫疾患患者に比して有意に上昇していることは、既に10年以上も前からしばしば指摘されてきた³⁾。また基礎実験でも、小動物に抗利尿ホルモンを慢性全身性に投与すると、蝸牛に内リンパ水腫が発現することが証明された⁴⁾。これらの事実を併せ考えると、血中抗利尿ホルモンの持続的高値が内耳環境に内リンパ水腫発生などの悪影響を及ぼし、その結果めまい発作が引き起こされる可能性が示唆された。最近のわれわれの検討でも、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うと、術後有意に血中抗利尿ホルモン値が低下し、その後も低値を維持する症例はグリセロールテストが陰性で手術成績も良好であることを示した⁵⁾。今回の結果を併せ考えると、本手術後に血中抗利尿ホルモン値を経時的に観察することは、その症例の予後を推し測る上で参考になると考えられた。

[参考文献]

- 1) Arenberg IK: Pro position for endolymphatic sac and duct surgery (eds. Arenberg IK and Graham MD: Treatment options for Meniere's disease). pp19-23, Singular Publishing, 1998
- 2) Kitahara T, Takeda N, Mishiro Y, et al: Effects of exposing the opened endolymphatic sac to large doses of steroids to treat intractable Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110: 109-112, 2001
- 3) Takeda T, Kakigi A, Saito H. Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol Suppl* 519: 219-222, 1995
- 4) Takeda T, Takeda S, Kitano H, et al.: Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. *Hear Res* 140: 1-6, 2000
- 5) 北原紘, 堀井新, 三代康雄, 他: 内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術と血中内耳関連ホルモン動態. *日耳鼻* 105: 557-563, 2002

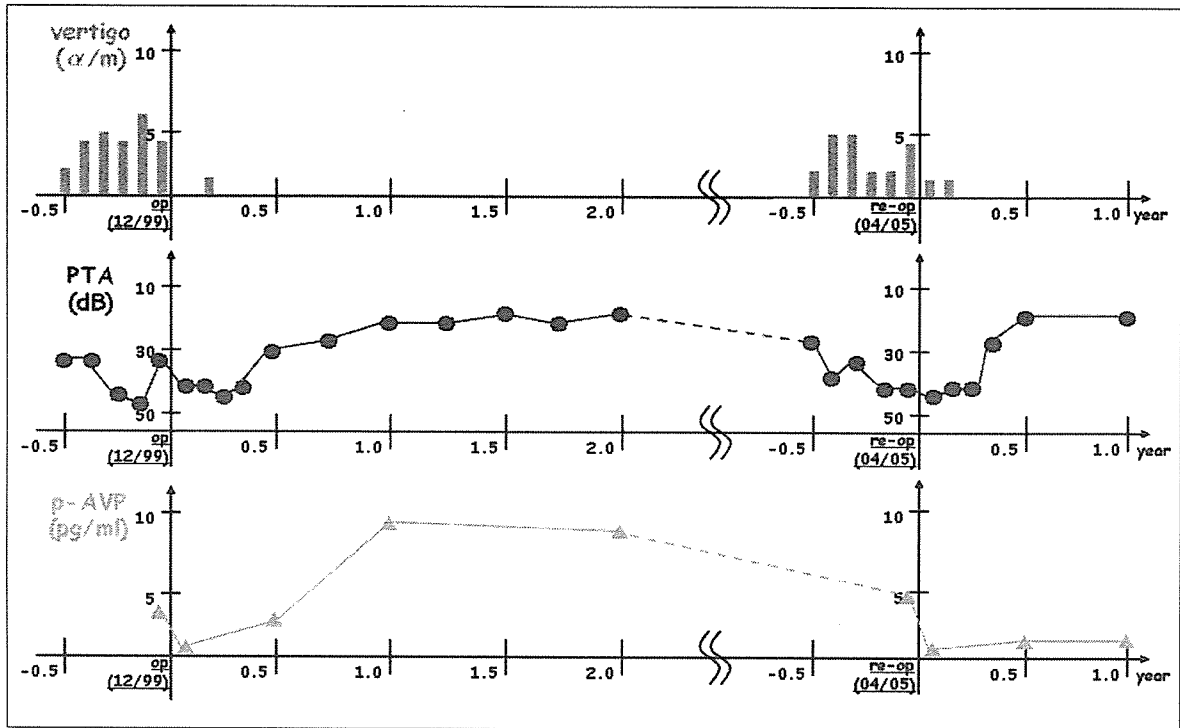


図1 内リンパ嚢再手術例の長期経過観察グラフ

縦軸の vertigo(α/m)は月別めまい発作頻度, PTA(dB)は純音聴力平均値, p-AVP(pg/ml)は血中抗利尿ホルモン値, 横軸の op は初回手術日, re-op は再手術日を示す. めまい発作再発, 聴力悪化に先駆けて, p-AVP 値の上昇が認められた.

表1 内リンパ嚢再手術3症例に関するデータ

| 再発再手術例 | | pre-1 st -Op (直前) | post-1 st -Op (1年後) | post-1 st -Op (2年後) | pre-2 nd -Op (直前) | post-2 nd -Op (1年後) |
|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| M.Y. 34m p.o.6y | vertigo freq (α/M) | 4.2 | 0.0 | 0.0 | 3.3 | 0.0 |
| | PTA (dB) Gテスト (±) | 47.5(+) | 24.3(-) | 22.5(-) | 41.3(+) | 17.5(-) |
| | p-AVP (pg/ml) | 4.5 | 9.5 | 9.1 | 4.9 | 1.4 |
| H.K. 47f p.o.6y | vertigo freq (α/M) | 1.7 | 0.0 | 0.0 | 2.0 | 0.0 |
| | PTA (dB) Gテスト (±) | 58.8(+) | 46.3(-) | 42.5(-) | 65.0(+) | 45.0(-) |
| | p-AVP (pg/ml) | 4.6 | 3.1 | 4.0 | 4.6 | 0.7 |
| K.U. 55f p.o.7y | vertigo freq (α/M) | 1.7 | 0.0 | 0.0 | 1.3 | 0.0 |
| | PTA (dB) Gテスト (±) | 45.0(+) | 20.0(-) | 18.8(-) | 58.8(+) | 52.5(-) |
| | p-AVP (pg/ml) | 2.0 | 0.6 | 1.7 | 2.5 | 0.9 |

p.o.6y は初回手術後6年で再手術施行, vertigo freq(α/m)は月平均めまい発作頻度, PTA(dB)は純音聴力平均値, Gテストはグリセロールテスト, p-AVP(pg/ml)は血中抗利尿ホルモン値を示す.

12. 内耳障害とビタミン E

下郡博明, 竹野研二, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司
(山口大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学分野)

[はじめに]

欧米では, サプリメントを使用する人口は非常に多いとされ, 我が国でもサプリメントは多くの人に使用されている. ビタミン E はサプリメントの一つとしてポピュラーであり, 実験的にもゲンタマイシン, 音響負荷等に対する障害前の長期ビタミン E 全身投与の内耳保護効果は過去に報告されている^{1, 2, 3)}. 我々は, AMPA による末梢前庭障害に対してビタミン E の投与効果を検討した.

[対象と方法]

プライエル反射正常, 両鼓膜正常なハートレイ系白色モルモットの雄を用いた. 過去に我々が報告した方法に準じて⁴⁾, 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, 0.6 ml/h の速度で緩徐に 10 mM AMPA を注入することで, 急性前庭障害を作成した. 実験動物群として, 障害作成と同時にビタミン E をゼルフォームに浸して正円窓膜上に留置する局所投与群, 障害作成前 1 ヶ月, ビタミン E 低濃度 (5 mg/100 g) 飼料を摂取した群, 通常濃度 (50 mg/100 g) 飼料を摂取した群, 高濃度 (250mg/100 g) 飼料を摂取した群の 3 群を予防的全身投与群として作成した. 各群の障害後の自発眼振数を経時的に観察した. また, 1 週間後に温度眼振検査を行った. また, ビタミン E 飼料摂取動物は, 血清, 外リンパ中のビタミン E 濃度を高速液体クロマトグラフィーにて測定した.

[結果]

飼料中のビタミン E 濃度に応じて血清濃度は有意に変化していた. 外リンパ中濃度は検出感度以下であった. ビタミン E 低濃度飼料摂取群では, 自発眼振の遷延化が認められ, 障害後 15 時間では他の群と比較して有意に眼振数が多かった. ビタミン E 局所投与を行っても, 有意な眼振の抑制は認めなかった. (図 1). 1 週間後の温度眼振検査では, 各群間に有意差を認めなかった (図 2).

[考察]

AMPA による急性前庭障害は, 我々が過去に報告しているように, ハイドロキシラジカルがその一因となっている⁵⁾. 本研究では, 障害時のビタミン E 単独局所投与, あるいは予防的に高濃度を経口摂取させても, AMPA 障害に対して統計学的には有効とは言えなかった. ただし, 飼料中のビタミン E 濃度が低い場合は, 自発眼振が遷延したことから, ビタミン E が欠乏した状態では, 急性前庭障害時にめまいが遷延する可能性が示唆された.

[結論]

ビタミン E は, 平素より大量ではなく必要量を摂取しておくことが重要であり, 欠乏していると急性前庭障害時にめまいが遷延すると考えた.

[参考文献]

1) Anna Rita Fetoni, Bruno Sergi, Emanuele Scarano, Gaetano Paludetti, Aldo Ferraresi, Diana

- Troiani. Protective effects of α -tocopherol against gentamicin-induced oto-vestibulo toxicity: an experimental study. *Acta Otolaryngol*, 2003; 123: 192-197.
- 2) Fenxia Hou, Sheng Wang, Suoqiang Zhai, Yinyan Hu, Weiyan Yang, Lihua He. Effects of α -tocopherol on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Hearing Res*, 2003; 179: 1-8.
 - 3) Anna Rita Fetoni, Bruno Sergi, Aldo Ferraresi, Gaetano Paludetti, Diana Troiani. Protective effects of α -tocopherol and tiopronin against cisplatin-induced ototoxicity. *Acta Otolaryngol*, 2004; 124: 421-426.
 - 4) Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita. Peripheral vestibular disorder induced by (\pm)- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid (AMPA). *Neurosci Lett*, 2004; 371: 69-72.
 - 5) Hiroaki Shimogori, Tsuyoshi Takemoto, Takefumi Mikuriya, Hiroshi Yamashita. Edaravone protects the vestibular periphery from free radical-induced toxicity in response to perilymphatic application of (\pm)- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid. *Eur J Pharmacol*. 2007; 554: 223-228.