

- ・ Taguchi D, Takeda T, Kakigi A, Okada T, Nishioka R, Kitano H. Expression and immunolocalization of aquaporin-6 (Aqp6) in the rat inner ear. 44th Inner Ear Biology Workshop. September 17-19, 2007, London, UK.
- ・ 柿木章伸, 西村将彦, 竹田泰三: ガドリニウム造影剤の鼓室内投与における EP の変化 (第 1 報). 第 17 回日本耳科学会総会・学術講演会. 福岡, 2007. 10.
- ・ 西岡利恵, 竹田泰三, 柿木章伸, 西村将彦: ラット内耳血管条における水チャネルの発現と局在. 第 17 回日本耳科学会総会・学術講演会. 福岡, 2007. 10.
- ・ 西村将彦, 柿木章伸, 西岡利恵, 竹田泰三: ラットおよびヒト内リンパ囊における AQP サブタイプおよび V2R の発現について. 第 17 回日本耳科学会総会・学術講演会. 福岡, 2007. 10.
- ・ 竹田泰三: 内リンパ水腫の診断と治療 (ランチョンセミナー). 第 66 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会. 大阪, 2007. 11.
- ・ 柿木章伸, 西村将彦, 竹田泰三, 土井勝美, 久保 武: OPC-31260 およびブメタニド投与によるモルモット血管条の形態変化について. 第 66 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会. 大阪, 2007. 11.
- ・ 西村将彦, 土井勝美, 久保 武, 柿木章伸, 竹田泰三: バソプレッシン投与によるモルモット血管条の形態変化について (第 1 報). 第 66 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会. 大阪, 2007. 11.
- ・ Kakigi A, Nishimura M, Takeda T, Okada T, Nishioka R. Vasopressin-induced enlargement of the intrastrial space in the stria vascularis. ARO 31st Midwinter Meeting February 16-21, 2008, Phoenix, AZ, USA.

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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。今回はラット内耳発生過程のコクリンアイソフォームの発現に関する新知見を報告した。さらに、COCH 遺伝子の発現調節の研究を行い、スプライシングバリエーションの存在を明らかにした。

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。今回は国際的評価に耐えるべく STARD statement に沿って CTP 検出法の外リンパ瘻診断精度を評価した。また、臨床例の検討から特発性外リンパ瘻が、メニエール病、めまいを伴う突発性難聴と誤診されていることを示した。今後 CTP 検出法が内耳疾患の診断・治療に果たす役割が大きいことが示された。

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、発生過程のアイソフォーム変化、遺伝子レベルでのバリエーション解析により COCH 遺伝子の本態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が今後国際的評価に耐えられるよう STARD statement に沿って CTP 検出法の外リンパ瘻診断精度を評価した。さらに特発性外リンパ瘻の臨床像を明

らかにし、メニエール病、めまいを伴う突発性難聴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. 発生過程におけるコクリンアイソフォーム変化について。とくに外リンパ中の CTP を検討した。

生後 12 日目 (n=4)，生後 19 日目 (n=4)，生後 28 日目 (n=2)，生後 35 日目 (n=2)，生後 70 日目 (n=4) のラットを深麻酔ののち断頭後、すみやかに外リンパを採取した。採取した外リンパをウェスタンブロットで検討した。

2. COCH 遺伝子スプライシングバリエーションについて

Wistar 系ラット 10 匹より内耳組織を摘出し、ラットの既知配列(XM_343058.3) から作

成したプライマーを用いて 5'RACE, 3'RACE
を行なった. RACE の産物をクローニングし,
Sequencing を行なった.

3. STARD に則った CTP 検出法の評価

・definite PLF: 外リンパ漏出が明らかに存在
する PLF 確定例として, アブミ骨手術の底板
開窓, 人工内耳埋込術の蝸牛開窓を (外科的)
外リンパ瘻確実例と定義した.

・Non-PLF: PLF の可能性が極めてゼロに近い症例
として, アブミ骨手術の底板開窓直前,
人工内耳埋込術の蝸牛開窓直前, 伝音難聴の伝
音再建術の中耳洗浄液を対象とした.

4. 特発性外リンパ瘻の診断・治療について

過去 3 年間に特発性外リンパ瘻を疑われて
CTP 検査を施行した 70 症例 100 検体のうち,
CTP 陽性であり当科を受診した 8 症例を検討
した.

C. 研究結果

1. 発生過程におけるコクリンアイソフォーム
変化について.

Cochlin の 4 つのアイソフォームの内, p63s
と CTP の発現が認められた. 次に生後発達過
程におけるアイソフォームの発現パターンに
ついてみると, p63s は生後 12 日目に強く発
現を認めたがその後徐々に減少した. 一方,
CTP は生後 12 日目には認められなかったが,
その後発現が増加した.

2. COCH 遺伝子スプライシングバリエント
について

5'RACE 産物の配列を解析した結果, 転写開
始部位は Human や Mouse の Signal 配列の
約 50base 上流, 3'RACE では転写開始点から
約 700base, 約 2000base, 約 2440base 下流
の 3 種であった.

3. STARD に則った CTP 検出法の評価

感度 = 91.5% (95%CI, 83.5 - 99.5%)

特異度 = 98.2% (95%CI, 96.4 - 100.0%)

陽性尤度比 = 50.2

4. 特発性外リンパ瘻の診断・治療について

病歴として圧外傷の既往があった症例は 6
例であった. 既往が無かった 2 症例は圧迫眼
振陽性であった. めまいを自覚していた症例が
6 例, 眼振を認めた症例は 6 例であった. また
病歴, 検査所見から突発性難聴と診断されてい
た症例が 6 例, メニエール病と診断されてい
た症例が 2 例であった. 変動, 進行する難聴
を認めていた症例が 6 例であった.

D. 考察

1. 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, p
63, p44, p40 を同定, 遺伝子発現の多様性
を明らかにした.

CTP は内耳が未熟なラットの生後 12 日目
には発現していないこと, 成熟が急速に進んで
くる生後 19 日目以降に発現を認めることが明
らかになった. この結果から CTP は内耳の成
熟に必要な蛋白である可能性が示唆された. モ
チーフ解析の点から見ると, CTP の大部分を
しめる LCCLmodule は免疫系への関与が提唱
されており, 内耳免疫の成熟に CTP が関わっ
ている可能性が示された.

2. COCH 遺伝子から転写された mRNA は全
長 cochlin を含み, 3'UTR の異なる 2 種と,
700base と短く全長 cochlin と 3'末端の異なる
1 種類があることが分かった. これらの mRNA
から翻訳された蛋白質は前 2 種は同一である
が, 700base の短い配列は CTP をコードする
新たな mRNA と考えられる. 現時点ではこの
mRNA は内耳組織でしか検出されておらず,
CTP が外リンパ特異的に存在するメカニズム

の解明の大きな手がかりになると考えられる。

3. STARD に則った CTP 検出法の評価

外リンパ瘻のように診断技術が確立していない疾患においては、CTP 検査の診断精度を評価することは容易ではない。比較対象となる golden standard が無いからである。そこで、我々は一般耳鼻咽喉科臨床の定義とは異なるが、「診断精度の評価」という特殊な目的のために definite PLF を定義した。すなわち definite PLF は目視で外リンパ漏出が明らかな外科的外リンパ瘻であるアブミ骨手術と人工内耳の内耳窓開窓術である。non-PLF は外リンパ瘻である可能性が限りなくゼロに近い症例として、外リンパ瘻を思わせる聴力変動、平衡機能障害を一切訴えないアブミ骨手術症例、人工内耳手術症例の開窓直前の MEL、伝音難聴の伝音再建手術症例の MEL と定義した。

その結果得られた診断精度は感度 91.5%、特異度 98.2%であり、非常に良好な結果であった。

4. 特発性外リンパ瘻の診断・治療について

外リンパ瘻の病歴、症状、検査所見は突発性難聴、メニエール病と類似する点が多く見られる。8 症例とも突然の難聴で発症した症例やめまいと難聴を繰り返す症例であったが、圧外傷の既往がある症例が多く、詳細な問診が重要である。また圧迫眼振陽性の症例が 2 例あり、重要な検査所見と考えられた。

術後聴力改善に関しては、発症から手術までの期間が長いほうが聴力改善は不良といわれている。しかし発症から手術まで期間が長くても聴力が改善した症例もあり、経過が長くとも聴力改善の可能性があることが示された。

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

- ・池園哲郎:トピックス「COCH 遺伝子と cochlin 蛋白—外リンパ瘻の診断における有用性」日本耳鼻咽喉科学会専門医通信第 90 号 p14-15. 2007.2
- ・池園哲郎:外リンパ瘻 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針第 3 版 医学書院 2008.3
- ・池園哲郎:外リンパ瘻 今日の治療指針 2008 年度 p1096-97. 医学書院 2008.1
- ・池園哲郎:外リンパ瘻 日本学術会議 感覚器医学研究連絡委員会 感覚器医学ロードマップ 感覚器障害の克服と支援を目指す 10 年間 (分担執筆)
- ・Mizuta K, Ikezono T, Iwasaki S, Araia M, Hashimoto Y, Pawankar R, Watanabe T, Shindob S, Mineta H. Ultrastructural co-localization of cochlin and type II collagen in the rat semicircular canal Neuroscience Letters (Accepted)

2. 学会発表

- ・池園哲郎, 新藤 晋, 関口沙登美, 李麗淑, Ruby Pawankar, 八木聰明: A Novel Perilymph-Specific Protein for PLF Diagnosis. 2007 年 AAO アメリカ耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会年次総会. 2007.09
- ・新藤 晋, 池園哲郎, 八木聰明: Isoform-Specific Analysis of Cochlin in the Developing Rat. 2007 年 AAO アメリカ耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会年次総会. 2007.09
- ・池園哲郎, 新藤 晋, 李 麗淑, 関根久遠, 小泉康雄, 齋藤明彦, 小津千佳, 杉崎一樹,

中村 毅, 椎葉恭子, 中澤裕子, 八木聰明:
中耳真珠腫による内耳瘻孔深達度の新しい
診断法. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会
学術講演会. 2007.04.

・長谷川 純, 池園哲郎, 新藤 晋, 八木聰
明 :末梢性顔面神経麻痺の血清抗体価に
よる分類についての検討. 第 17 回日本耳科
学会総会. 2007.10.

・杉崎一樹, 池園哲郎, 新藤 晋, 稲井 俊
太, 渡辺 淳, 八木聰明 : 耳硬化症の 3 姉
妹. 第 17 回日本耳科学会総会. 2007.10.

・新藤 晋, 池園哲郎, 関根久遠, 李麗淑,
八木聰明 : 感音成分憎悪のないアブミ骨外
傷による外リンパ瘻確実例. 第 17 回日本耳
科学会総会. 2007.10.

・池園哲郎 : 外リンパ液・脳脊髄液の漏出に
よるめまい. 第 66 回日本めまい平衡医学会
総会教育講演 .2007.11

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 これまで実験段階では内耳障害に対する有効な薬物はこれまでいくつか報告されているが、実際にそのような薬物を内耳に直接投与する方法はほとんどなかった。我々は内耳に直接薬物を投与する方法を開発しており、実際の臨床試験を開始したので、その試験内容を紹介する。

A. 研究目的

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。しかしこれまでは実際の臨床にほとんど応用されていなかった。この最大の理由は、有効な薬物を内耳に到達させることが困難であることが挙げられる。我々は基礎研究で内耳障害保護効果が認められているインスリン様細胞成長因子（IGF-1）を生体吸収性徐放ゲルを担体として障害内耳に投与する臨床試験を開始した。そのプロトコールを紹介する。

B. 研究方法

本臨床試験は、ステロイド全身投与無効例急性高度難聴例（突発性難聴およびその疑い例、音響外傷）に対するリコンビナント・ヒト・インスリン様細胞成長因子1（IGF-1、商品名ソマゾン）の内耳局所投与の有効性、安全性を調べるための臨床試験である。

急性高度難聴は、1973年厚生省特定疾患突発性難聴研究班の診断基準で確実例あるいは疑い例と診断された症例とする。

突発性難聴診断基準

（1973年厚生省特定疾患突発性難聴研究班）

診断基準	確実例：主症状、副症状の全事項を満たすもの 疑い例：主症状の1) 2) を満たすもの
1. 主症状	1) 突然の難聴 2) 高度な感音難聴 3) 原因が不明、または不確実
2. 副症状	1) 耳鳴り 2) 反復性でないめまい、吐き気、嘔吐 3) 他の脳神経症状を伴わない

本臨床試験はステロイド全身投与無効な急性高度難聴例を対象とするが、その他の適応基準の概略を以下に示す。

1. 発症後30日未満であること（登録時）
2. 初診時およびステロイド治療終了時の純音聴力検査所見があること
3. 治療薬投与に関する詳細な情報があること
4. 片側性
5. 成人例
6. 急性中耳炎、滲出性中耳炎、耳管機能不全がないこと

ただし、重篤な合併症がある、あるいは、治療中、治療後悪性腫瘍5年以内の症例などは除外する。治療薬投与後4日間は入院治療で、外来通院で経過を観察する。

治療効果の判定は、純音聴力検査などを用い、厚生労働省班研究による突発性難聴治療効果判定の基準を用いる。この基準で、ステロイド治療による効果が「不変」と判定された症例が対象となる。薬物投与方法は鼓膜切開を行い、内視鏡ガイド下、正円窓窩にIGF-1含有ゼラチンハイドロゲル（メカセルミンとして300 μ g含有）を留置する。

C. 研究結果

現在効果判定途中である。

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られなかった。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

特記すべき問題点なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Sekiya T, Holley MC, Kojima K, Matsumoto M, Helyer R, Ito J. Transplantation of conditionally immortal auditory neuroblasts to the auditory nerve. *Eur J Neurosci* 2007; 25: 2307-2318.
- ・ Sharif S, Nakagawa T, Ohno T, Matsumoto M, Kita T, Riazuddin S, Ito J. The potential use of bone marrow stromal cells for cochlear cell therapy. *Neuroreport*. 2007; 18: 351-354.
- ・ Sekiya T, Kojima K, Matsumoto M, Holley MC, Ito J. Rebuilding lost hearing using cell transplantation. *Neurosurgery* 2007; 60: 417-433

2. 学会発表

- ・ Ito J. Treatment of inner ear diseases using new drug delivery system COSM Meeting, San Diego (USA), April 27, 2007
- ・ A strategy for treatment of inner ear diseases using new drug delivery system. The 9th Us-Japan Symposium on Drug

Delivery System, Maui (USA), Dec. 16, 2007

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. 自覚的視性垂直位検査 (Subjective Visual Vertical, SVV) SVV 検査を施行した 1, 659 例のうち、内耳性疾患について検討した。SVV の値が 2.0 度以上を呈した症例は 187 例であった。その内訳は、眼振所見のないめまい症 28 例、BPPV30 例、前庭神経炎 24 例、内耳性めまい 27 例、メニエール病 13 例、その他であった。メニエール病症例では健側向き眼振（麻痺性眼振）時の SVV の偏位方向は患側向きが多く、患側向き眼振（刺激性眼振）時の SVV は健側向きに偏位する傾向がみられた。メニエール病症例の SVV の偏位方向は眼振と同様に患側耳の刺激状態、麻痺状態の指標となることが示唆された。

2. 内耳自己抗体が陽性で内耳自己免疫病が疑われた 2 症例を報告した。いずれも高度の平衡障害と特徴的な異常眼球運動を呈した。また、両側進行性感音難聴を伴い、一側に人工内耳埋め込みを受けている。詳しい神経耳科的検査を行い、治療効果を評価した。第 1 例は鼓室内ステロイド注入のみに反応したが、プレドニン、CPA、MTX の併用療法や内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入は無効で、今後内耳破壊を予定している。症例によっては、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。また、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。第 2 例は、プレドニン、CPA の併用に反応し、異常眼球運動と平衡障害は改善し、社会復帰している。今後これらの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。

3. 半規管遮断術を施行したが無効であった外側半規管型 BPPV につき、そのメカニズムを動物実験により検索した。動物実験において、内耳への GM 注入や外リンパ嚢作成後にクプラが収縮するなどの変化が認められた。クプラの収縮が外側半規管遮断無効、温度眼振無反応などの機序と推察した。

A. 研究目的

1. メニエール病の診断に自覚的視性垂直位検査 (Subjective Visual Vertical, SVV) 検査を用い、診断と病期の判定に有用であるかを検討する。
2. 両側性高度前庭機能障害例の病態を免疫学的検査によって検索し、治療方法を検討する。
3. 良性発作性頭位めまい症 (BPPV) における難治例の病態について動物モデルを用いて検索する。

B. 研究方法

1. 東京医科大学耳鼻咽喉科外来を受診し、

SVV 検査を施行した 1, 659 例について、主に良性発作性頭位めまい症 (BPPV) とメニエール病症例について検討した。SVV の測定は暗所で行った。被検者は座位で頭部を固定し、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 回くり返して行い、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ーと算出した。

2. 両側性高度前庭機能障害 2 例について種々の前庭機能検査と自己免疫を主とする免疫学的検査を行い、病態を検索した。

3. 半規管遮断術が無効であった難治性 BPPV

に関しては、ウシガエルを用いたモデルにおいて遮断術無効のメカニズムをクプラの形態的变化の面から検索した。

C. 研究結果

1. SVV の値が 2.0 度以上を呈した症例は 187 例であった。その内訳は、眼振所見のないめまい症 28 例、BPPV 30 例、前庭神経炎 24 例、内耳性めまい 27 例、メニエール病 13 例、中耳炎 9 例、突発性難聴 9 例、その他の疾患であった。前庭神経炎症例の SVV 偏位角度が大きく、平均値は 7.10°、BPPV は平均値 3.92°、メニエール病は平均値 3.57° であった。メニエール病症例については、眼振のない時期に計測した 41 例では健側に偏位した症例が 23 例 (56.1%)、患側向きが 18 例 (43.9%) であった。11 例 (26.9%) で偏位角度は 2° 以上で、健側向きが 5 例、患側向きが 6 例であった。健側向き眼振がみられた時期に SVV を測定した延べ 17 例の偏位方向は健側向き偏位が 6 例、患側向きが 11 例であった。6 例が 2° 以上偏位し、1 例が健側に偏位し、5 例は患側に偏位した。患側向き眼振がみられた時期に SVV を測定した延べ 14 例について検討した。2 度以上偏位した症例の偏位方向は健側向きが 12 例、患側向きが 2 例であった。2° 以上偏位した症例は 3 例でいずれも健側向き偏位であった。

2. 内耳自己抗体が陽性で内耳自己免疫病が疑われた 2 症例は、いずれも高度の平衡障害と特徴的な異常眼球運動を呈した。また、両側進行性感音難聴を伴い、一侧に人工内耳埋め込みを受けている。第 1 例は、Western blot 法による血清学的検査で内耳蛋白 38kDa, 42kDa, 58kDa に対して陽性反応があった。本例は、鼓室内ステロイド注入のみに反応したが、プレドニン、CPA、MTX の併用療法や内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入は無効で、今後内耳破壊を予定している。また、リドカインを鼓室内に投与すると眼振は出現せず、めまい感もまっとならなかった。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。第 2 例は、

Western blot 法で 50kDa, 68kDa が陽性であった。プレドニン、CPA の併用に反応し、異常眼球運動と平衡障害は改善し、社会復帰している。

3. 半規管遮断術が無効であった外側半規管クプラ結石症の BPPV 症例は、方向交代性上向性眼振を呈し、温度刺激検査で無反応であった。ウシガエル内耳へのゲンタマイシン (GM) 注入や外リンパ嚢作成後にクプラが収縮するなどの変化が認められた。

D. 考察

1. BPPV では SVV の偏位が 2° 以上を呈する症例は少なかったが、それらの症例では P-BPPV では健側向きに、L-BPPV では患側向きに偏位する傾向があった。メニエール病症例の SVV は麻痺性眼振時に患側、刺激性眼振時に健側へ偏倚する傾向があり、病期を反映すると考えられた。

2. 内耳自己抗体が陽性で内耳自己免疫病が考えられた両側高度前庭機能障害例で、ステロイドの鼓室内注入が有効であったことから、症例によっては、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。また、リドカインを鼓室内に投与すると眼振は出現しなかったが、冷水による温度刺激では反応があったことから、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を示唆すると考えた。第 2 例は、プレドニン、CPA の併用に反応し、異常眼球運動と平衡障害は改善し、社会復帰している。今後これらの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。

3. 難治性の BPPV に対する半規管遮断術の成績は良好だが、本例のように遮断術が無効となる場合もあることがわかった。クプラが今回の実験でみられたように縮小すればその臨床像や手術無効の理由が説明できる。クプラが縮小すればクプラ結石症などの負荷でクプラがより動きやすくなり、本例のような激しい眼振

が出ることを予想される。また、クプラと膨大部壁との間隙を内リンパが通るため温度刺激も減弱することが考えられる。さらに、この間隙が存在するため、半規管遮断後にクプラと遮断部位間の閉鎖空間効果が消失し、遮断が無効になったものと推察した。温度刺激検査は一侧の半規管機能検査として重要であるが、これまで CP などの判定はクプラが正常であるとの前提のもとにされてきた。今回の実験で明らかになったように、感覚上皮が正常でもクプラに異常があれば CP を呈する可能性がある。温度眼振の解釈を見直すことも必要と思われる。

E. 結論

1. SVV は簡便に施行可能な前庭機能検査であり、メニエール病、前庭神経炎などの内耳性めまい疾患の診断や患側決定に有用である。とくに、メニエール病についてはその病期も反映すると考えられた。

2. 内耳自己抗体が陽性で内耳自己免疫病が疑われた 2 症例を報告した。いずれも高度の平衡障害と特徴的な異常眼球運動を呈した。また、両側進行性感音難聴を伴い、一侧に人工内耳埋め込みを受けている。第 1 例は鼓室内ステロイド注入のみに反応したが、プレドニン、CPA、MTX の併用療法や内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入は無効で、今後内耳破壊を予定している。第 2 例は、プレドニン、CPA の併用に反応し、異常眼球運動と平衡障害は改善し、社会復帰している。

3. 半規管遮断術が無効となる難治性の BPPV の病態としてクプラの形態的变化が考えられた。また、半規管感覚上皮が正常でもクプラに異常があれば温度刺激検査で CP を呈する可能性があり、温度眼振の解釈を見直すことも必要と考えた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Suzuki M, Hagiwara A, Ogawa Y, Ono H*3: Rapid-prototyped temporal bone and inner-ear models replicated by adjusting computed tomography thresholds. J Laryng Otol 121: 1025-1028, 2007
- ・ 鈴木 衛: 良性発作性頭位めまい症の診断と治療. 総合臨床 56: 365~366, 2007
- ・ 鈴木 衛: 専門講座 良性発作性頭位めまい症. 日耳鼻 110: 646-649, 2007
- ・ 小川恭生, 萩原 晃, 北島尚治*4, 稲垣太郎, 清水雅明*1, 古瀬寛子, 許斐氏元, 湯川久美子, 鈴木 衛: 救急外来を受診しためまい症例の臨床統計. 耳鼻臨床 100: 17-24, 2007
- ・ 許斐氏元, 萩原 晃, 小川恭生, 市村彰英, 北島尚治*4, 稲垣太郎, 鈴木 衛: 緊急入院を要しためまい症例の検討. Equilibrium Res 66: 31-36, 2007

2. 学会発表

- ・ Suzuki M: Special Lecture. Functional involvement of semicircular canal cupula and utricle in BPPV. The 9th Japan-Taiwan Conference in Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. 2007 年 11 月, 仙台市
- ・ 鈴木 衛: 臨床セミナー 慢性のめまいー耳鼻咽喉科医の役割ー. 第 108 回日本耳鼻咽喉科学会 2007 年 5 月, 金沢市
- ・ 鈴木 衛: ランチョンセミナー めまいの治療ー外科的治療を中心にー. 第 17 回日本耳科学会 2007 年 10 月, 福岡市
- ・ 鈴木 衛: パネルディスカッション いわゆる良性発作性頭位めまい症ーその病態と問題点ー. 第 66 回日本めまい平衡医学会 2007 年 11 月, 大阪市
- ・ Otsuka K, Suzuki M, Ogawa Y, Inagaki T: Displacement pattern of the cupula under sinusoidal stimuli. 26th Politzer

Society meeting 2007年10月,
Cleveland

・ Kawaguchi S, Ulfendahl M, Suzuki M,
Hultcrantz M : The waltzing guinea pig,
an animal model for clinical vestibular
dysfunction . 26th Politzer Society
meeting 2007年10月, Cleveland

・ Inagaki T, Yukawa K, Ichimura A,
Hagiwara A, Ogawa Y, Kitajima N*4,
Nakamura M, Suzuki M: Clinical study of
BPPV-like symptom associated with
inner ear disease. The 9th Japan-Taiwan
Conference in Oto-Rhino-Laryngology,
Head and Neck Surgery 2007年11月, 仙
台市

・ 湯川久美子, 萩原 晃, 小川恭生, 中村珠
理, 河野 淳, 長谷川達哉, 伊藤裕之*18,
鈴木 衛 : 特発性両側性感音難聴に伴う両
側前庭障害例の神経耳科学的所見. 第 108
回日本耳鼻咽喉科学会 2007年5月, 金沢
市

・ 大塚康司*11, 鈴木 衛, 小川恭生, 稲垣太
郎: 振子様刺激によるクプラの偏移の観察.
第 108回日本耳鼻咽喉科学会 2007年5月,
金沢市

・ 小川恭生, 萩原 晃, 北島尚治*4, 稲垣太
郎, 中村珠理, 市村彰英, 湯川久美子, 鈴
木 衛 : めまい患者の自覚的視性垂直位
(subjective visual vertical ; SVV)の検討.
第 108回日本耳鼻咽喉科学会 2007年5月,
金沢市

・ 林 麻美, 小川恭生, 萩原 晃, 稲垣太郎,
市村彰英, 湯川久美子, 鈴木 衛 : 自覚的
視性垂直位 (subjective visual
vertical;SVV)の臨床的検討. 第 69 回耳鼻
咽喉科臨床学会 2007年7月, 東京

・ 小川恭生, 萩原 晃, 稲垣太郎, 林 麻美,
山田哲也*1, 西山信宏, 河野 淳, 湯川久
美子, 鈴木 衛 : 耳科手術後の自覚的視性
垂直位 (subjective visual vertical;SVV).
第 17 回日本耳科学会 2007年10月, 福岡

市

・ 北島尚治*4, 渡邊雄介*4, 鈴木 衛 : 音響性
瞳孔反応解析によるめまい診断法. 第 53
回日本宇宙航空環境医学会大会 2007年11
月, 名古屋市

・ 小川恭生, 萩原 晃, 稲垣太郎, 林 麻美,
市村彰英, 湯川久美子, 鈴木 衛 : 内耳疾
患症例の自覚的視性垂直位 (subjective
visual vertical;SVV). 第 66 回日本めまい
平衡医学会 2007年11月, 大阪市

・ 北島尚治*4, 湯川久美子, 市村彰英, 萩原
晃, 小川恭生, 稲垣太郎, 林 麻美, 鈴木
衛 : 音響性瞳孔反応解析によるめまい診断
法の試み. 第 66 回日本めまい平衡医学会
2007年11月, 大阪市

・ 永井賀子*2, 鈴木 衛, 湯川久美子, 小川
恭生, 萩原 晃, 稲垣太郎, 林 麻美 : 水
平性眼振を呈した松果体嚢胞の1例. 第 66
回日本めまい平衡医学会 2007年11月, 大
阪市

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法の開発に対する基礎的検討として、内耳血流の変化に対する内リンパ囊の反応を解析した。その結果、内リンパ囊に内耳血流の恒常性を維持する機能があることが明らかとなり、今後のメニエール病の病態の解明に大きく役立つものと考えられた。また、マウス内耳における TRPV の発現様式と内耳障害時の変化について検討し、TRPV の発現の変化が様々な病態を引き起こすこと、TRPV が内耳障害軽減に働くことなどが解明され今後の、メニエール病の治療法の開発の基礎になるものと期待された。

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、基礎的研究として、内リンパ囊の内耳血流の恒常性維持機能、TRPV の内耳での局在、機能と病態との関連について検討した。

B. 研究方法

1) 内耳血流の変化による内リンパ囊の変化
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 2 群に分け、1 群は左耳に 1:10,000 エピネフリン、2 群は 3% ソジウムニトロプルシド (SNP) を経鼓膜的に鼓室内投与した。動物は薬剤の投与終了後、0、30 分、1、2、4、24 時間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 で脱灰、エタノール系列にて脱水後、水溶性レジン (JB-4®) にて包埋した。その後、通常の方法で切片を作製し、光学顕微鏡にて形態学的観察を行なった。

2) マウス内耳での TRPV の局在とその変化
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。GM 投与モデルはマウス左耳に GM 5mg を鼓室内投与することにより作製し、2 週間後に使用した。動物は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、側頭骨を摘出した。試料は EDTA にて脱灰後、4 μm の厚さで凍

結切片を作製、抗 TRPV1 抗体、抗 TRPV2 抗体、抗 TRPV3 抗体、抗 TRPV4 抗体、抗 BDNF 抗体、抗ニトロクロシン抗体、抗ヒドロキシノネナル抗体を用いて、免疫染色を行い蛍光顕微鏡にて観察した。

C. 研究結果

1) 内耳血流の変化による内リンパ囊の変化

① 蝸牛の変化

エピネフリン投与耳では血管条の細胞間隙の拡張や空胞形成が認められた。これらの変化は投与 30 分後から出現し始め、2 時間後に最大となり、24 時間後には正常に回復した。一方、SNP 投与耳では血管条の変化は認められなかった。これらの血管条の変化に対して内リンパ水腫やライスネル膜の虚脱などの変化は両群とも認められなかった。

② 内リンパ囊の変化

エピネフリン投与群では内リンパ腔は狭小化し、内リンパ囊上皮細胞間の細胞側間隙 (LIS) は拡張、内リンパ腔内には stainable substance (SS) の出現が認められた。これらの内リンパ腔の狭小化や SS の出現はエピネフリン投与 30 分後から認められ、2 時間後に最大、4 時間後には逆に内リンパ腔は拡大し、24 時間後には正常に回復した。

SNP 投与群では内リンパ腔は拡大し、LIS は狭小化した。これらの変化は SNP 投与 30 分後から認められ、1 時間後に最大となり、24

時間後には正常に回復した。

2) マウス内耳での TRPV の局在とその変化
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、血管条では殆ど認められなかった。前庭器では感覚細胞、神経線維、前庭神経節細胞に発現が認められた。

TRPV2 はコルチ器では内外有毛細胞、支持細胞、蝸牛神経節細胞、血管条、前庭器では感覚細胞、神経線維、前庭神経節細胞、暗細胞に発現が認められた。

TRPV3 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、前庭器では感覚細胞、神経線維、前庭神経節細胞に認められた。

TRPV4 の発現はコルチ器では内外有毛細胞、支持細胞、血管条、蝸牛神経節細胞、前庭器では感覚細胞、前庭神経節細胞、暗細胞で認められた。

GM 投与動物では TRPV の発現様式は、局在部位については正常動物と同様であったが、その蛍光強度は TRPV1, TRPV2 では増加し、TRPV3, TRPV4 では減少していた。

D. 考察

1) 内耳血流の変化による内リンパ囊の変化
エピネフリンの鼓室内投与は最大 60%程度の速やかな内耳血流の低下を引き起こし、一方、SNP は速やかに内耳血流を約 200%に増加させることが報告されていることから、今回、内耳血流の減少の目的にはエピネフリンの鼓室内投与を用い、増加には SNP を使用した。

今回の検討で、エピネフリン投与、即ち内耳血流の低下により血管条での細胞間隙の拡大や空胞変性が生じた。同様の所見は一過性の蝸牛虚血でも認められており、その理由として一過性の蝸牛虚血が血管条の機能障害を引き起こし、水分貯留を起こすことが考えられている。同様の血管条の変化はグリセロール全身投与時にも認められており、今回の所見と併せると内耳血流の低下は内リンパ液の産生の減少を

起こすと考えられた。このような血管条の異常にもかかわらず、内リンパ水腫やライスネル膜の虚脱などが認められなかったことは、内耳血流の変化に伴う内リンパ環境の変化を代償する何らかの機構が働いていると考えられた。

一方、内リンパ囊では今回の検討で、エピネフリンと SNP の投与により全く逆の変化が認められた。すなわち、エピネフリン投与は内リンパ囊の狭小化、LIS の拡大、SS の出現を引き起こし、SNP 投与では内リンパ腔の拡大と LIS の狭小化が認められた。これらの変化は対側耳では認められなかったことより、内耳血流の変化そのものが内リンパ囊の反応を惹起したと思われた。このエピネフリン投与による内リンパ囊の変化はグリセロール投与後、すなわち内リンパ圧や量が減少した状態と類似しており、SNP 投与による変化は急性内リンパ水腫 (内リンパ量の増加) による変化と類似していた。以上のことから、内耳血流低下に際しては、内リンパ圧や量の相対的低下が生じ、それを代償するために内リンパ囊の狭小化、SS の出現が起こり、内耳血流増加の際には内リンパ圧や量が相対的に増加し、それを代償するために内リンパ腔が拡大するものと考えられた。即ち、内リンパ囊は内耳血流の変化による内リンパ環境の変化を能動的に調節していることが示唆された。実際、内リンパ水腫のある状態では内耳血流の調節作用が障害されていることは良く知られており、内リンパ水腫動物では血圧低下による内耳血流の低下は内リンパ水腫耳で大きく、AICA 閉塞による内耳血流の低下に対する調節能は内リンパ水腫耳で低下することが報告されている。これらの内リンパ水腫は内リンパ能を手術的に閉塞することにより作製されており、内リンパ囊の機能異常により内耳血流の調節機能の異常が生じることが明らかとなった。

2) マウス内耳での TRPV の局在とその変化
これまでの研究から内耳で TRPV1 はコルチ器感覚細胞、支持細胞、蝸牛神経節、前庭神経

節に存在することが報告されている。今回の検討では TRPV1 は前庭感覚細胞, 神経, 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 を小さくすること, これらの反応は可逆的で競合的阻害剤であるカプサゼピンで阻害されることなどが明らかになっている。これらの生理学的検討と今回の結果を併せると TRPV1 は蝸牛及び前庭での感覚細胞の興奮を抑え, 興奮伝達機構の調節に働いていることが考えられた。

TRPV2 は前庭感覚細胞, 神経, 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。TRPV2 は TRPV4 と類似して浸透圧による細胞膜の伸展を感受することが知られており, その分布様式も考え合わせると感覚細胞の興奮伝達機構の調節や運動性に関係するとともに内耳での水分代謝にも関与していると考えられた。

TRPV3 はこれまで口腔や鼻の化学受容体としての役割が示唆されている。今回, TRPV3 も内耳に存在することが明らかとなり, その分布は TRPV1 とほぼ同じであったことなどから, TRPV3 もまた感覚細胞や神経節での感覚受容機構に関与していると考えられた。

TRPV4 の内耳での機能について, 近年, 血管条辺縁細胞や他の水分輸送上皮に TRPV4 が認められることから内リンパの浸透圧の調節に関与していることが示唆されている。今回の検討でも TRPV4 は蝸牛, 前庭の感覚細胞に加えて血管条, 前庭暗細胞, 移行上皮, 内リンパ囊などの水分輸送上皮に強く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。また, 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, この変化は可逆性で浸透圧を元に戻すことにより回復することが知られて

いる。これらのことと今回の結果より, TRPV4 は感覚細胞での浸透圧の受容に関係していると考えられた。

今回の GM 投与モデル動物での検討では GM 投与により, TRPV1, TRPV2 の発現は増加し, TRPV3, TRPV4 の発現は低下することが明らかとなった。TRPV1 の発現の増加はカナマイシン投与動物や音響負荷で生じることが知られており, 内耳障害時の耳鳴やめまいの発現に関係していることが考えられている。今回の結果はそれを裏付けると共に, TRPV2 もまた内耳の病態に関係していると思われた。

一方, GM 投与による TRPV3, TRPV4 の発現の低下に関して, 同様の発現の低下は KM 投与動物でも認められており, その意義として神経保護作用が示唆されている。実際 TRPV4 のノックアウトマウスでは 8 週齢では正常の聴力を示すものが 24 週齢では著明に聴力が低下すること, 騒音負荷により正常マウスよりも大きな聴力低下を示し, TRPV4 が内耳障害の軽減に働いていると考えられている。また, 中枢神経系では低体温による神経保護作用が TRPV3 や TRPV4 に関係することが示唆されており, これらのことから考えると今回認められた TRPV3, TRPV4 の GM 投与動物での発現の低下が内耳の保護作用に関係していることが示唆された。

E. 結論

メニエール病の基礎的研究として内耳血流と内リンパ囊との関連について検討した結果, 内リンパ囊が能動的に内耳血流の恒常性を維持していることが明らかとなった。また, 内耳での TRPV の機能について検討した結果, TRPV は内耳で感覚細胞の興奮伝達機構に関与すると共に内耳の内リンパ環境を維持するために働き, 病的状態ではめまい, 耳鳴の発現などに関与すると共に内耳障害の保護作用に関係していることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 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* 117:695-698,2007.
- ・ 工田昌矢:めまいの薬物療法. *MB ENTONI* 75:24-29,2007.
- ・ Takumida M, Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Nakatani H, Anniko M: Protective effect of edaravone against endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol* 127:1124-31, 2007
- ・ Takumida M, Akagi N, Anniko M: A new animal model for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*. 2008; in press
- ・ Akagi N, Takumida M, Anniko M: Effect of acute endolymphatic hydrops overload on the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol*. 2008; in press

2. 学会発表

- ・ 工田昌矢, 平川勝洋:メニエール病の新しい動物モデル. 第66回日本めまい平衡医学会.2007,11,大阪
- ・ 工田昌矢, 石橋卓弥, 平川勝洋:マウス内耳でのTRPVの発現. 第17回日本耳科学会.2007,10,福岡

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

・発症から 26 年後の両側レルモワイエ症候群の 1 例を検討した。本レルモワイエ症候群の聴力予後は比較的良好であった。しかし、依然として両耳の聴力は変動し、眼振の方向は変化していた。本症例は、両側の蝸牛機能、前庭機能が同時に変動することで両側性レルモワイエ症候群が発症するとの我々の仮説を支持する症例であると考えられた。

・P-BPPV 症例に対して耳石置換法を行う場合には、頭部の後屈ができなければ耳石置換法を施行しても奏功しないと考えられた。また、P-BPPV 症例に対する耳石置換法では、卵形囊に置換された浮遊耳石は 10 分以内に卵形囊に定着するものと考えられた。浮遊耳石置換法後の長時間 upright の姿勢をとり続ける必要はないと考えられた。

A. 研究目的

・レルモワイエ症候群の聴力の予後は比較的良好といわれているが、レルモワイエ症候群の聴力予後に関する報告はほとんどない。発症から 4 年後に精査を行ったレルモワイエ症候群の発症 24 年後および 26 年後に、再び聴力検査と平衡機能検査を行った。

・後半規管型 BPPV (P-BPPV) 症例に対して耳石置換法 (Epley 法) を行う場合、頭部後屈の有無および耳石置換後の upright 姿勢保持時間による奏効率の違いを検討した。

B. 研究方法

・レルモワイエ症候群の 1 症例（女性、1927 年 11 月 26 日生）。昭和 58 年に入院の上、精査を行った。平成 16 年（発症より 24 年目）および平成 18 年（発症より 26 年目）に聴力検査と平衡機能検査を行った。

・検討 1：P-BPPV 患者 9 名に耳石置換法を後屈なしで実施。10 分後に Dix-Hallpike test を行い、眼振が消失していた場合は治療を終了。Dix-Hallpike test で頭位変換眼振を認めた場合には、後屈ありで耳石置換法を再実施した。10 分後に Dix-Hallpike test にて頭位変換眼振を観察した。

検討 2：P-BPPV と診断され耳石置換法に

て治療を行った患者 40 例を 3 群に分けた。A 群（13 名）は耳石置換法を実施した直後に Dix-Hallpike test を行い、頭位変換眼振を観察した。B 群（14 名）は耳石置換法を実施した 5 分後に、C 群（13 名）は耳石置換法を実施した 10 分後に Dix-Hallpike test を行い、頭位変換眼振を観察した。

C. 研究結果

・昭和 58 年の精査では、左耳に CP、両耳に dominant-SP を認めた。水分負荷でめまい感、眼振が出現し聴力が改善したことから、他覚的に確認されたレルモワイエ症候群と考えられた。フロセミド投与で聴力が悪化したことから、両耳に内リンパ虚脱があると推定した。発症から 24 年後も聴力が保たれていたが、依然として両耳の聴力は変動していた。発症から 26 年後も聴力が保たれていたが、眼振の方向も変化していた。

・検討 1：耳石置換法を後屈なしで実施したところ、9 例全例において施行後の Dix-Hallpike test にて回旋性眼振を認めた。次に、後屈ありで耳石置換法を再実施したところ、9 例中 8 例で再実施後の Dix-Hallpike test にて眼振を認めなかった。残りの 1 例も最初の眼振と比べて減弱した回旋性眼振を認めた。

検討 2 : 耳石置換法を実施した直後に Dix-Hallpike test を行った A 群 13 名では, 眼振が消失したのが 6 名, 眼振が減弱していたのが 4 名, 残りの 3 名が外側半規管型 BPPV (H-BPPV) に変化していた. 耳石置換法を実施した 5 分後に Dix-Hallpike test を行った B 群 14 名では, 眼振が消失したのが 9 名, 眼振が減弱していたのが 4 名, 残りの 1 名が外側半規管型 BPPV (H-BPPV) に変化していた. 耳石置換法を実施した 10 分後に Dix-Hallpike test を行った C 群 13 名では, 眼振が消失したのが 9 名, 眼振が減弱していたのが 4 名であり, H-BPPV に変化した症例はなかった. H-BPPV に変化した症例には Lempert 法による耳石置換法を行い, 全例の頭位・頭位変換眼振を 1 週間後に検査した. その結果, 最初の耳石置換法で眼振が消失するか H-BPPV に変換した症例は, A 群では 9 例中 8 例, B 群では 10 例中 9 例, C 群では 9 例中 9 例で, 1 週間後に頭位・頭位変換眼振が消失していた. A 群, B 群, C 群を合わせた眼振の消失率は 00% であった. 一方, 最初の耳石置換法で眼振が減弱した症例, A 群では 4 名中 1 名, B 群では 4 名中 0 名, C 群では 4 名中 2 名に 1 週間後に頭位・頭位変換眼振が消失していた. A 群, B 群, C 群を合わせた眼振の消失率は 00% であった.

D. 考察

・ レルモワイエ症候群は, めまい発作により聴力が改善することから, 総説や教科書には聴力の予後は比較的良好と記載されている. しかし, 実際にはレルモワイエ症候群の聴力予後に関する報告はほとんどない. 今回, 我々は, 発症から 4 年後に精査を行ったレルモワイエ症候群の発症 24 年後および 26 年後に, 再び聴力検査と平衡機能検査を行う機会を得た. 発症 4 年後の入院時には右耳聴力 00.0dB, 左耳聴力 00.0dB の感音難聴であったが, 26 年後には右耳聴力 00.0dB, 左耳聴力 00.0dB であり, 比較的良好な聴力が保たれていた. すなわち, 本

レルモワイエ症候群の聴力予後は比較的良好であった. レルモワイエ症候群の初診から 00 年後までの聴力経過を追った 00 らの 1 例報告でも, 聴力予後は比較的良好であった.

レルモワイエ症候群の発症機序について, 我々は一側性レルモワイエ症候群と両側性レルモワイエ症候群とは異なる機序である仮説を提唱し, 報告している. 本レルモワイエ症候群は, 精査入院時に両側の聴力が変動しており, 両側性レルモワイエ症候群と考えられる. 両側性レルモワイエ症候群の発症機序について我々は, 以下の仮説を提唱している. すなわち, 両側の内耳に内リンパ水腫 (内リンパ虚脱) が存在し, 両側の蝸牛機能, 前庭機能が同時に変動することでレルモワイエ症候群が発症するとする仮説である. 両耳の内リンパ水腫が何らかの理由で改善すると, 両耳の聴力は改善する. 前庭機能には左右差があるが代償されていた. 内リンパ水腫の改善により前庭機能も改善するが, 左前庭に右前庭と比べて機能回復が劣る状態があると仮定する. その結果, 両側の前庭機能の回復は結果的に前庭機能の左右差を増大させ, めまいが発症する.

本レルモワイエ症候群は, 発症から 24 年後の聴力検査では, 両耳の聴力が変動していた. また, 26 年後の平衡機能検査では, 眼振の方向が変化していた. すなわち, 両耳の蝸牛, 前庭機能の変動が長期間にわたって持続していると考えられ, 上記の両側性レルモワイエ症候群の発症機序を支持する結果と思われた.

・ P-BPPV 患者に対して耳石置換法を行い耳石が置換されるためには, 最初の頭位で後半規管の卵形囊から最も離れた部分が一番下になるまで懸垂頭位を取り, 浮遊耳石をこの部分まで移動させる必要がある. 耳石置換法を後屈なして 9 例に行ったところ, 9 例全例で失敗に終わっている. そこで, 別の健常人 5 名の側頭骨 CT の画像データより三半規管を三次元構築して, 後半規管の卵形囊から最も離れた部分が一番下になる頭部後屈角度を測定した. その結果, 最低後屈角度は 101.1° - 122.9°

(108.25° ±6.42°)であり、耳石置換法が成功するためには最低でも 100° 程度の後屈が必要であることがわかった。すなわち、頭部の後屈ができない場合は耳石置換法は施行しても奏功しないと考えられた。

P-BPPV 患者に対して耳石置換法を行い、施行後の Dix-Hallpike test で眼振が消失した症例では、浮遊耳石は卵形囊に置換されたと考えられる。一方、P-BPPV 患者に対して耳石置換法を行い、施行後に H-BPPV に変化した症例には Lempert 法による耳石置換法を行ったところ、眼振が消失していた。このことから、耳石置換法施行後に眼振が消失した症例だけでなく、H-BPPV に変化した症例も、浮遊耳石は一度は卵形囊に置換されたと考えられた。H-BPPV に変化した症例は、耳石置換法を実施した直後に Dix-Hallpike test を行った A 群では 13 例中 3 例、5 分後に Dix-Hallpike test を行った B 群では 14

例中 3 例、10 分後に Dix-Hallpike test を行った C 群では 1 例もなかった。この結果から、卵形囊に置換された浮遊耳石は 10 分以内に卵形囊に定着するものと考えられた。すなわち、従来より推奨されていた浮遊耳石置換法後の長時間 upright の姿勢をとり続ける必要はないと考えられた。

E. 結論

・発症から 26 年後の聴力が比較的保たれていた両側レルモワイエ症候群の 1 例を報告した。本レルモワイエ症候群の聴力予後は比較的良好であった。しかし、依然として両耳の聴力は変動し、眼振の方向は変化していた。本症例は、両側の蝸牛機能、前庭機能が同時に変動することで両側性レルモワイエ症候群が発症するとの我々の仮説を支持する症例であると考えられた。

・P-BPPV 症例に対して耳石置換法を行い、頭部後屈の有無による奏効率を比較検討した。耳石置換法を後屈なしで行ったところ、全例で効果がなかった。健常人 5 名の側頭骨 CT の画

像データより、耳石置換法が成功するためには最低でも 100° 程度の後屈が必要であることがわかった。すなわち、頭部の後屈ができない場合は耳石置換法は施行しても奏功しないと考えられた。

P-BPPV 症例に対して耳石置換法を行い、直後、5 分後、10 分後に Dix-Hallpike test を行ったところ、10 分後には H-BPPV に変化した症例を認めなかった。卵形囊に置換された浮遊耳石は 10 分以内に卵形囊に定着するものと考えられた。浮遊耳石置換法後の長時間 upright の姿勢をとり続ける必要はないと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Ohyama S, Nishiike S, Watanabe H, Matsuoka K, Kubo T, Akizuki H and Takeda N: Autonomic responses during motion sickness induced by virtual reality. *Auris Nasus Larynx* 2007; 34: 303-306.
- ・ Das A.K., Yoshimura S, Mishima R, Fujimoto K, Mizuguchi H, Dev S, Wakayama Y, Kitamura Y, Horio S, Takeda N and Fukui H: Stimulation of histamine H1 receptor up-regulates histamine H1 receptor itself through activation of receptor gene transcription. *J Phatamcol Sci* 2007; 103: 374-382.
- ・ Imai T, Takeda N, Sato G, Sekine K, Ito M, Nakamae K and Kubo T: Changes in slow phase eye velocity and time constant of positional nystagmus at transition from cupulolithiasis to canalolithiasis of horizontal canal in patients with horizontal type of benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 2007, in press.
- ・ Imai T, Takeda N, Sato G, Sekine K, Itoh M, Nakamae K and Kubo T: Differential

diagnosis of true and pseudo-bilateral benign positional nystagmus. Acta Otolaryngol 2007, in press.

- ・ 武田憲昭：めまい．薬局 2007； 58： 980-986.
- ・ 武田憲昭：めまいの薬物治療のEBM評価． ENTONI 2007； 75： 31-36.
- ・ 今井貴夫，武田憲昭：眼球運動三次元回転軸解析の臨床応用．耳鼻臨床 2007； 100： 599-613.
- ・ 武田憲昭：良性発作性頭位めまい症．今日の治療指針 2007 年版，山口 徹，北原光夫，福井矢次，編，医学書院，2007； pp. 1049-1050.
- ・ 武田憲昭：めまい：耳鼻科的立場から．メディカルチャート症候がわかる，下条文武，編，西村書店，2007； pp. 92-93.

2. 学会発表

- ・ Takeda N: Histaminergic mechanisms of motion sickness: an animal model study. Collegium Oto-Rhino-Laryngologium Amicitiae Sacrum, 2007.8.
- ・ 今井貴夫，武田憲昭，佐藤 豪，関根和教，伊東真人，細川清人，花本 敦，久保 武：クプラ結石が病態と考えられる後半規管型良性発作性頭位めまい症症例．第 108 回日本耳鼻咽喉科学会総会，2007.5.
- ・ 佐藤 豪，梅原隼人，水川奈己，堀井 新，宇野敦彦，北村嘉章，関根和教，田村公一，福井裕行，武田憲昭：過重力刺激がラットの脳内のヒスタミン H1 受容体遺伝子発現に及ぼす影響．第 66 回めまい平衡医学会，2007.11.
- ・ 今井貴夫，武田憲昭，関根和教，佐藤 豪，久保 武：良性発作性頭位めまい症の頭位変換眼振第二相の検討．第 66 回めまい平衡医学会，2007.11.
- ・ 関根和教，中川英幸，佐藤 豪，今井貴夫，武田憲昭：Epley 法施行後の頭位保持時間が BPPV の治癒率に及ぼす影響．第 66 回めまい平衡医学会，2007.11.

- ・ 関根和教，井上峰彦，中川英幸，佐藤 豪，今井貴夫，和田隆広，武田憲昭：Epley 法の頭部後屈角度差による奏効率の比較．第 66 回めまい平衡医学会，2007.11.
- ・ 荻野 仁，武田憲昭，肥塚 泉：聴力が長期間保たれたレルモワイエ症候群：昭和 58 年と平成 18 年の聴力の比較．第 66 回めまい平衡医学会，2007.11.
- ・ 佐藤 豪，今井貴夫，北村嘉章，武田憲昭：頸部捻転により誘発された Bow Hunter's stroke 例．第 66 回めまい平衡医学会，2007.11.
- ・ 西池季隆，大山晴三，渡邊 洋，松岡克典，秋月裕則，武田憲昭，原田 保：仮想現実を利用した前庭代償促進の可能性．第 66 回めまい平衡医学会，2007.11.
- ・ 和田佳郎，長谷川達央，和田隆広，武田憲昭：スノーボード実験システムを用いた感覚・運動系の時間遅れに対する運動中の姿勢制御の解析．第 66 回めまい平衡医学会，2007.11

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

研究要旨

①DNA マイクロアレイを用いた解析から、メニエール病症例の内リンパ嚢で遺伝子発現量が 0.33 倍以下に低下したのは 322 遺伝子であった。322 遺伝子をさらに機能別に分類したところ、カリウムイオン輸送に関連する遺伝子として Kir5.1 など 3 遺伝子が、ストレス関連遺伝子として HSP90 など 13 遺伝子が同定された。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・イオン輸送能を修飾し、内リンパ水腫の形成やメニエール病の発症を惹起する可能性が推察された。

②一側内リンパ嚢に V2 遺伝子が過剰発現していることが一側メニエール病発症の基礎的背景として重要であり、ストレスの非常に多い生活環境下で血中抗利尿ホルモンの上昇を来たした際、一側メニエール病を発症する可能性が示唆された。内リンパ嚢における V2 受容体遺伝子発現量と血中抗利尿ホルモン値との有意な負の相関は、ストレス負荷により抗利尿ホルモン上昇を来たした際、内リンパ水腫の発生を回避するために内リンパ嚢の V2 受容体遺伝子の発現が抑制されると考察した。

③Gd 鼓室内注入 MRI 検査の FLAIR 画像では全例 Gd 注入側のほうが非注入側より強信号領域が広く、鼓室内に注入した Gd は確実に内耳へ移行している事が示唆された。しかし、Gd による内耳造影効果を注入側、非注入側で比較した場合、内リンパ水腫疾患と突発性難聴例との間で差はなかった。今後、対照群のデータ解析数を増やし、Gd 鼓室内注入 MRI 検査の有用性を検討する必要があると思われる。

④LVAS では、内リンパ嚢容積が大きいほど聴力レベルが悪化する傾向が見られた。また、保存的治療により内リンパ嚢容積の減少が見られた症例では、著明な聴力改善が観察された。これらのことより、3D-MRI 画像上で内リンパ嚢容積が大きな症例では、適切な保存的治療を行いながら嚴重な経過観察を行い、内リンパ嚢容積に大きな改善が見られない場合には、早期に外科的治療（内リンパ嚢塞栓術など）を考慮することも必要と考えられた。LVAS における変動性・進行性感音難聴の機序は現在も不明であり、内リンパ嚢容積を含めた内耳病態と聴力予後の相関を、3D-MRI 検査により正確に、詳細に評価していく必要がある。

A. 研究目的

①多因子疾患であるメニエール病の本態である内リンパ水腫は、蝸牛血管条・半規管膨大部暗細胞における内リンパ液の産生と内リンパ嚢における内リンパ液の吸収の不均衡により生じると推察されているが、その形成機構は現在も十分には解明されていない。メニエール病の発症機序を解明する目的で、メニエール病確実例の内リンパ嚢に発現する多数の遺伝子の動態を同時に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、メニエール病確実例の内リンパ嚢において発現量が著明に変化する遺伝子群を機能別に抽出した。

②メニエール病とストレスとの関連性に注目し、竹田らを中心に視床下部一下垂体後葉から分泌されるストレス・ホルモンである抗利尿ホルモンに関する研究が始められ、メニエール病患者では抗利尿ホルモンの血中濃度が対照群に比して、めまい発作期、間歇期にかかわらず