

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 EH 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 EH 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 EH 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 EH が発現することが明らかとなった。さらに EH の程度は併用群で最も強かった。すなわち、EH 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 EH 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。しかしながらいずれ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、EH 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 EH が認められるわけではなく、EH 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 epi 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 epi 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 EH 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 EH 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。

4) 抗酸化剤によるメニエール病の治療

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、治療が可能であることを明らかにしてきた。これらの機序は内耳障害の原因のいか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、CDDP 難聴に対してある程度の効果を挙げることができ、我々以外の施設でも追試がなされている。

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、CDDP 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た。

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、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、抗酸化剤で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。抗酸化剤には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、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 -リポ酸などはビタミン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 -リポ酸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、現在でも有効な薬剤と考えられる。また、抗酸化剤の使用法に関しては、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、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た。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、今後は厳密なRTCを行い、抗酸化剤治療の有効性についての検討を引き続き行う予定である。

5) 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、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.IN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INによる情報収集である。

日本国内のIN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。IN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IN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。IN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。IN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IN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, IN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INにより販売されているなどの事例も認められる. また, HP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 HP 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 IN 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, 医師に受診すればよいかについてはIN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 HP の中には専門医リストから各々の病院へリンクを張り, 学会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 HP 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 HP も存在していた. IN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 IN 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, IN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

基礎的研究から内耳には TRPV1, 2, 3, 4 が存在し, 感覚細胞の興奮の調節や内耳での浸透圧の調節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, 内リンパ嚢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. さらに, 内リンパ水腫とともに可逆性の平衡障害を起こすメニエール病の新しい動物モデルの開発に成功し, 臨床的研究では, 抗酸化剤による治療はメニエール病の治療に有効であり, これまでの治療に追加する形で, 作用機序の異なる複数の抗酸化剤を併用するほうが効果が高くなることが明らかとなった. 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: Heat shock protein 70 delays gentamicin-induced vestibular hair cell death. *Acta Otolaryngol* 125:23-28,2005.
- ・ Takumida M, Anniko M: Radical scavenger a remedy for presbycusis: a pilot study. *Acta Otolaryngol* 125:1290-1295,2005

- ・ 工田昌矢：末梢前庭器におけるフリーラジカル。Equilibrium Res 64:43-49,2005
 - ・ Takumida M, Kubo N, Ohtani M, Suzuka Y, Anniko M: Transient receptor potential channels in the inner ear: presence of TRPV1 and TRPV4 in the guinea pig inner ear. Acta Otolaryngol 125:929-934, 2005.
 - ・ Ikezono T, Shindo S, Ishizaki M, Li L, Tomiyama S, Takumida M, Pawankar R, Watanabe A, Saito A, Yagi T: Expression of cochlin in the vestibular organ of rats. ORL 67:252-258,2005.
 - ・ 工田昌矢：薬物性めまい。MB ENT 53:94-99,2005.
 - ・ Takumida M, Anniko M: Isosorbide delays gentamicin-induced vestibular sensory cell death. ORL 67:276-281, 2005.
 - ・ 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, Anniko M: Protective effect of edaravone against the ototoxicity of Pseudomonas aeruginosa exotoxin A. Acta Otolaryngol 126:15-19,2006
 - ・ 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.
 - ・ 工田昌矢：急性めまいと慢性めまい—診断・治療の差—。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
 - ・ Takeda T, Takeda S, Takumida M, Okada T, Kakigi A, Nakatani H, Hamada M, Yamakawa K: Protective effects of edaravone against ischemia-induced facial palsy. Auris Nasus Larynx, 2008; in press.
2. 学会発表
- ・ 工田昌矢, 平川勝洋：モルモット内耳でのTRPV1, TRPV4の発現。第15回日本耳科学会 2005,10, 大阪
 - ・ 工田昌矢, 平川勝洋：インターネットによるメニエール病の情報伝達における問題点。第63回日本めまい平衡医学会。2005,10,東京
 - ・ 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。2006,10,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
 - ・ 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

1) 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。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。2) 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。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。3) 前庭型メニエール病の臨床的検討を行った。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。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。4) 両側性 BPPV と診断した症例 20 例の頭位変換眼振の 3 次元主軸解析を行い、病態を検討した。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、一侧の後半規管が病巣の偽両側性 BPPV であった。5) 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 例を検討した。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った。6) 後半規管型 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、後半規管型 BPPV 症例に対する耳石置換法では、卵形嚢に置換された浮遊耳石は 10 分以内に卵形嚢に定着するものと考えられた。

A. 研究目的

1) 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する。

2) 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て臨床的検討を行い、病態を明らかにする。

3) 前庭型メニエール病のめまい発作の持続時間、蝸電図検査、イソソルビドの治療効果およびメニエール病への移行を検討し、前庭型メニエール病の病態を明らかにする。

4) 両側性 BPPV 患者の頭位変換眼振を 3 次元解析し、両側性 BPPV と偽両側性 BPPV を鑑別する。

5) 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、レルモワイエ症候群の病態

を検討した。

6) BPPV に対する耳石置換法の効果を検討する目的で、頭部後屈の有無、施行後の upright 姿勢の保持時間について検討した。

B. 研究方法

1) メニエール病患者 2 名を対象に、ストレス関連遺伝子の発現変化を測定した。ストレス関連遺伝子の発現変化の測定には、我々の開発したストレス評価用 DNA マイクロアレイを用いた。搭載遺伝子は、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。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。

2) 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同側型と遅発性内リンパ水腫対側型を対象とし、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。

3) 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を対象とし、めまい発作の持続時間、蝸電図検査、イソソルビドの治療効果およびメニエール病への移行を検討した。

4) 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 20 例であり、眼振のビデオ画像より 3 次元主軸解析法を行った。

5) 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。

6) 検討 1 : 後半規管型 BPPV (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

1) 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。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。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。

2) 遅発性内リンパ水腫典型例 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。回旋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。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。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。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旋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。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。回旋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。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。

3) めまい発作の持続時間は発作性(10数分以上)が26例に対して、一過性(10数分未満)が18例であった。蝸電図では、44例のうち-SP/AP比の増大を認めた症例は16例(36%)であり、めまい発作の持続時間が長い群では11例(42%)、短い群では5例(28%)と長い群で陽性率が高い傾向を認めた。蝸電図で-SP/AP比の増大を認めた症例に限ってイソソルビドの効果を検討したところ、発作持続時間の長く、同時に-SP/AP比の増大を認めた4例は全例イソソルビドにより発作が抑制されており、一方、発作持続時間が短く、同時に-SP/AP比の増大を認めた2例はともに無効であった。メニエール病確実例へ移行した症例は6症例(14%)であった。メニエール病確実例に移行した6例の特徴は、1) めまい発作の持続時間は6例全てが20分以上、2) 蝸電図検査の陽性例は6例中5例、3) 蝸電図で-SP/AP比の増大を認めた5例では全て同側のCPを認めた、4) 蝸電図で-SP/AP比の増大を認めた2例にイソソルビドを投与しめまい発作が抑制された、の4点であった。

4) 後半規管型BPPVと診断した139症例のうち、左右のDix-Hallpike(D-H)法で方向交代性向地性回旋性眼振を認めたのは20例であった。そのうち2例は、左右のD-H法で誘発された頭位変換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、真の両側性後半規管型BPPVであった。一方、18例は、左右のD-H法で誘発された頭位変換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、左右どちらかの後半規管の面に垂直な軸に一致し、偽両側性後半規管型BPPVであった。真の両側性後半規管型BPPVは後半規管型BPPV症例中1.4%で

あり、非常に稀と考えられた。

5) 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例を検討した。症例は1927年11月26日生の女性。昭和54年発症。昭和58年に両難聴、両耳鳴が徐々に進行し、めまい発作とともに急激に蝸牛症状が改善するようになった。(56歳)。レルモワイエ症候群と考え、精査を行った。左耳にCP、両耳にdominant -SPを認めた。水分負荷テスト: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。フロセミドテスト: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。平成16年の聴力検査では、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。平成18年の平衡機能検査では、発症から26年後も眼振の方向も変化していた。

6) 検討1:後半規管型BPPV(P-BPPV)患者に対して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10分後のDix-Hallpike testにて回旋性眼振を認め、最初のDix-Hallpike testによる眼振と比較して減弱をほとんど認めなかった。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10分後の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:後半規管型BPPV(P-BPPV)患者に対して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93%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25%であった。

D. 考察

1) 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、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。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。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、健康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。

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。

2) 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。

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。

3) 前庭型メニエール病はメニエール病確実例と比較してめまい発作の持続時間が短い症例が含まれていることが報告されており、本研究でも一過性のめまいが約半数を占めた。内リンパ水腫によるめまい発作は発作性であると考えられており、めまい発作の持続時間は10数分以上あるいは時間単位で持続すると考えられている。このことから、前庭型メニエール病でめまい発作が一過性の患者には内リンパ水腫以外の病態が推定される。

蝸電図検査では、蝸電図陽性が36%であり、発作性めまい(10数分以上)では42%、一過性めまいでは28%と、発作性めまいに蝸電図陽性症例が多い傾向を認めた。この結果から、前庭型メニエール病でめまい発作が発作性の症例の病態として内リンパ水腫が考えられる。

イソソルビドの治療効果では、発作性めまいで蝸電図陽性の症例では有効で、一過性めまいでは蝸電図陽性であっても効果がなかったこと結果は、前庭型メニエール病でめまい発作が発作性の症例の病態が内リンパ水腫との考えを支持すると考えられる。

前庭型メニエール病を長期に経過観察すると、平均観察期間6.7か月間で14%の症例がメニエール病確実例に移行した。前庭型メニエール病からメニエール病確実例に移行した症例は、めまい発作の持続時間が長く、蝸電図で陽性所見が多く認められた。

4) 左D-H法で反時計周りの回旋成分の強い眼振が、右D-H法で時計回りの回旋成分の強い眼振が解発された場合、安易に両側性後半規管型BPPVを診断してしまうことがある。しかし、左右の後半規管に半規管結石がある真の両側性後半規管型BPPV症例は、後半規管型BPPV症例中1.4%であり、非常に稀である。左右のD-H法により解発された眼振ともに短い時定数で消失し、左右のD-H法により解発された頭位変換眼振の回転ベクトルのSPEVは、左右の後半規管に垂直な軸に一致する。

一方、偽両側性後半規管型BPPVとは、一側の後半規管に半規管結石があり、対側のD-H法により後半規管内の半規管結石が一時的なクプラ結石となって眼振が誘発される。そのため、左右のD-H法により解発された眼振の回転ベクトルのSPEVは、一側の後半規管に垂直な軸に一致する。

5) レルモワイエ症候群は、難聴が徐々に進行した後、回転性めまい発作に伴い難聴が回復する疾患である。診断基準上はメニエール病確実例であるが、メニエール病と異なる病態かメニエール病と同じ病態で蝸牛症状の消長時期が違うだけかについては、議論がある。

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83.75dB、左耳聴力86.25dBの感音難聴であったが、発症26年後には右耳聴力32.50dB、左耳聴力46.25dB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。

6) 後半規管型 BPPV (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° ($108.25^{\circ} \pm 6.42^{\circ}$) 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

1) 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。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。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。

2) 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。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。

3) 前庭型メニエール病のうち、めまいが発作性で発作時間が長く蝸電図陽性の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、めまいが一過性で発作時間が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。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・脳幹の血流不全が推定された。

4) 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。

5) 両側レルモワイエ症候群の 1 例を報告した。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。水分を多く摂取することで、発症から 24 年後の聴力は比較的保たれていた。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我々の仮説を支持する症例であると考えられた。

6) 後半規管型 BPPV (P-BPPV) 患者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。健康人 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を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。卵形嚢に置換された浮遊耳石は 10 分以内に卵形嚢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

- Sekine K, Morita K, Masuda K, Sato G, Rokutan K and Takeda N: Microarray analysis of stress-related gene expression in patients with Meniere's disease. *ORL*. 2005; 67: 294-299.
- Akizuki H, Uno A, Arai K, Morioka S, Ohyama S, Nishiike S, Tamura K and Takeda N: Effects of Immersion in virtual reality on posture control. *Neurosci. Lett*. 2005; 379: 23-26.
- Imai T, Sekine K, Hatori K, Takeda N, Koizuka I, Nakamae K, Miura K, Fujioka H and Kubo T: Comparing the accuracy of videl-oculograph (VOG) and sclera search coil system in human in vivo eye movement analysis. *Auris Nasus Larynx*. 2005; 32: 3-9.
- Imai T, Ito M, Takeda N, Uno A, Matsunaga T, Sekine K and Kubo T: Natural course in remission of positional vertigo in patients with benign paroxysmal positionla vertigo. *Neurol*. 2005; 64: 920-921.
- Kitahara T, Takeda N, Nishiike S, Okumura S.-I. and Kubo T: Prognosis of inner ear periphery and central vestibular plasticity in sudden deafness with vertigo. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 2005; 114: 786-791.
- Ando H, Sawada K, Sakata-Haga H, Y.-G. Jeong, Takeda N and Fukui Y: Regional difference in corticotropin-releasing factor immunoreactivity in mossy fiber terminals innervating calretinin immunoreactive unipolar brush cells in vestibulocerebellum of rolling mouse

- Nagoya. Brain Res. 2005; 1063: 96-101.
- ・ 関根和教, 佐藤 豪, 武田憲昭: 大学病院におけるめまい症例の統計的検討とめまい疾患の診断基準の問題点. 日耳鼻 2005; 108: 842-849.
 - ・ 西池季隆, 北原 紘, 依藤史郎, 武田憲昭: めまい発作に伴い左右側方注視眼振が周期的に変化した特異な1症例. Equilibrium Res 2005; 64: 157-163.
 - ・ 武田憲昭: 低音障害型感音難聴とメニエール病. 専門医通信 2005; 82: 6-7.
 - ・ 武田憲昭: 所見のないめまい患者への対応. 耳鼻臨床 2005; 98: 598-599.
 - ・ 武田憲昭: めまい薬の上手な使い方. 日本医事新報 2005; 4243: 10-14.
 - ・ 武田憲昭: 薬物性めまい. ENTONI 2005; 47: 68-72.
 - ・ 武田憲昭: 内リンパ水腫と内リンパ嚢手術. 耳展 2005; 48: 8-17.
 - ・ 西池季隆, 秋月裕則, 大山晴三, 渡邊 洋, 松岡克典, 武田憲昭: Virtual reality を用いた動揺病研究. 神経研究の進歩 2005; 49: 255-259.
 - ・ 武田憲昭: 所見のないめまい患者への対応. めまい診療のコツと落とし穴, 高橋正紘, 編, 中山書店, 2005; pp. 158.
 - ・ Takeda N: Autonomic dysfunction in patients with vertigo. JMAJ 2006; 49: 153-157.
 - ・ Imai T, Takeda N, Ito M, Nakamae K, Sakae H, Fujioka H and Kubo T: Three-dimensional analysis of benign paroxysmal positional nystagmus in a patient with anterior semicircular canal variant. Otol Neurotol 2006; 27: 362-366.
 - ・ Imai T, Takeda N, Ito M, Nakamae K, Sakae H, Fujioka H, Matsunaga T and Kubo T: Benign paroxysmal positional vertigo due to a simultaneous involvement of both horizontal and posterior semicircular canals. Audiol Neurotol 2006; 11: 198-205.
 - ・ Sekine K, Imai T, Sato G, Ito M and Takeda N: Natural history of benign paroxysmal positional vertigo and efficacy of Epley and Lemtert maneuvers. Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 135: 526-533.
 - ・ 北原 紘, 武田憲昭, 肥塚 泉, 荻野 仁: 前庭型メニエール病に対するプロスタグランディン I2 誘導体の治療効果. Equilibrium Res 2006; 65: 116-121.
 - ・ 高橋美香, 宇高二良, 武田憲昭: 剣道によると思われた難聴の臨床的検討と発症機序に関する考察. Otol Jpn 2006; 16: 178-182.
 - ・ 武田憲昭: 危険なめまい. 治療 2006; 88: 1473-1477,
 - ・ 武田憲昭: めまいといえばメイロンでよいのか. 治療 2006; 88: 1098-1099.
 - ・ 今井貴夫, 武田憲昭: BPPV と耳石器機能. JOHNS 2006; 22: 155-158.
 - ・ 宇野敦彦, 中川あや, 堀井 新, 武田憲昭, 久保 武: 動揺病発症に関わる脳内部位: 特に辺縁系関与について. Equilibrium Res 2006; 65: 213-222.
 - ・ 今井貴夫, 関根和教, 武田憲昭, 久保 武: VOG による眼球運動三次元軸解析. Equilibrium Res 65: 408-421, 2006.
 - ・ 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 Pharmcol 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

・ 武田憲昭：空間識の形成と空間識障害によるめまい。第106回日本耳鼻咽喉科学会総会教育セミナー空間識とめまい, 2005. 5.

・ 関根和教, 六反一仁, 武田憲昭：ストレス解析用DNAチップを用いたメニエール病患者のストレス評価。第106回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2005. 5.

・ 佐藤 豪, 上枝仁美, 関根和教, 武田憲昭：メニエール病の長期の聴力予後。第106回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2005. 5.

・ 今井貴夫, 伊東真人, 武田憲昭, 関根和教, 佐藤 豪, 松永 喬, 細川清人, 久保 武：外側半規管型良性発作性頭位めまい症の病態に関する考察。第106回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2005. 5.

・ 戸田直紀, 東 貴弘, 高橋美香, 中村克彦,

武田憲昭：Hunt 症候群における内耳道造影MRIの検討。第28回日本顔面神経研究会, 2005. 6.

・ 和田佳郎, 武田憲昭：弓道選手の静的および動的視覚外乱に対する修正能力。第51回日本宇宙航空環境医学大会, 2005. 11.

・ 西池季隆, 渡邊 洋, 松岡克典, 大山晴三, 秋月裕則, 武田憲昭：Virtual realityに対する自律神経反応。第51回日本宇宙航空環境医学大会, 2005. 11.

・ 今井貴夫, 肥塚 泉, 武田憲昭：偏中心性振子様回転刺激を用いた新しい耳石器機能評価の試み。第51回日本宇宙航空環境医学大会, 2005. 11.

・ 北原 紘, 武田憲昭, 肥塚 泉, 堀井 新, 西池季隆, 宇野敦彦, 久保 武, 荻野 仁：前庭型メニエール病の臨床的検討と病態に関する考察。第64回日本めまい平衡医学会, 2005.11.

・ Kim Kyu-Sung, 関根和教, 佐藤 豪, 今井貴夫, Jang Tae-Young, 武田憲昭：温度眼振に対する頭位の影響：垂直半規管の刺激。第64回日本めまい平衡医学会, 2005.11.

・ 関根和教, 佐藤 豪, 六反一仁, 武田憲昭：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。第64回日本めまい平衡医学会, 2005.11.

・ 佐藤 豪, 今井貴夫, 関根和教, 中前幸治, 武田憲昭：眼振の3次元主軸解析による両側性BPPVと両側性に見える1側性BPPVの鑑別。第64回日本めまい平衡医学会, 2005.11.

・ 今井貴夫, 武田憲昭, 佐藤 豪, 中前幸治, 細川清人, 花本 敦, 久保 武：クプラ結石と半規管結石の両者が存在すると考えられる外側半規管型良性発作性頭位めまい症症例。第64回日本めまい平衡医学会, 2005.11.

・ 戸田直紀, 中村克彦, 佐藤 豪, 田村公一, 武田憲昭：ハント症候群における内耳道造

- 影 MRI の検討. 第 64 回日本めまい平衡医学会, 2005.11.
- ・ Imai T, Takeda N, Sato G, Sekine K, Ito M, and Kubo T: Changes in slow phase eye velocity and time constant of the positional nystagmus at the moment of transition from cupulolithiasis to canalolithiasis in patients with horizontal canal type of benign paroxysmal positional vertigo. 24TH Barany Society Meeting, 2006.6.
 - ・ Sato G, Umehara H, Horii A, Uno A, Kitamura Y, Sekine K, Tamura K, Fukui H and Takeda N: Effects of hypergravity on the expression of H1-receptor mRNA in the rat hypothalamus. 24TH Barany Society Meeting, 2006.6.
 - ・ Sekine K, Morita K, Masuda K, Sato G, Rokutan K., and Takeda N: Microarray analysis of stress-related gene expression in patients with Ménière's disease. 24TH Barany Society Meeting, 2006.6.
 - ・ Kim K S, Sekine K, Sato G, Imai T, Jang T Y and Takeda N: Three-dimensional analysis of the positional caloric nystagmus for evaluation of vertical semicircular canal function. 24TH Barany Society Meeting, 2006.6.
 - ・ 今井貴夫, 佐藤 豪, 武田憲昭, 伊東真人, 細川清人, 花本 敦, 久保 武: 外側半規管型 BPPV においてクプラ結石が半規管結石に変化した時の眼振がとらえたと考えられた 1 症例. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会, 2006.5.
 - ・ 秋月裕則, 大山晴三, 西池季隆, 武田憲昭: Virtual Reality により発症する動揺病と平衡失調の検討. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会, 2006.5.
 - ・ 安藤正裕, 武田憲昭: ローリングマウス前庭小脳の CRF 陽性苔状線維による unipolar brush cell 支配. 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会, 2006.5.
 - ・ 和田佳郎, 長谷川達央, 和田隆広, 武田憲昭: 運動中の姿勢制御研究を目的としたスノーボード実験システムの開発. 第 65 回日本めまい平衡医学会, 2006.11.
 - ・ 関根和教, 今井貴夫, 合田正和, 佐藤 豪, 武田憲昭: Video-oculography(VOG)検査における赤外線 CCD カメラ固定の重要性. 107 回日本耳鼻咽喉科学会, 2006.5.
 - ・ 今井貴夫, 武田憲昭, 佐藤 豪, 関根和教, 中前幸治, 細川清人, 花本 敦, 久保 武: クプラ結石症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 65 回日本めまい平衡医学会, 2006.11.
 - ・ 関根和教, 合田正和, 佐藤 豪, 武田憲昭: 外側半規管型良性発作性頭位めまい症の治療経過. 第 65 回日本めまい平衡医学会, 2006.11.
 - ・ 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: ラット視床下部のヒスタミン H1 受容体 mRNA 発現に対する過重力の影響. 第 65 回日本めまい平衡医学会, 2006.11.
 - ・ 井上峰彦, 和田隆広, 関根和教, 武田憲昭: 耳石運動シミュレータを使用した耳石置換法の検討と評価. 第 65 回日本めまい平衡医学会, 2006.11.
 - ・ 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

平成 17 年 7 月 25 日, 「眼球運動撮影装置」,
関根和教・武田憲昭・佐藤 豪, 青野敏博,
日本国, 特願 2005-213657

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究要旨

①動揺病動物モデルである過重力負荷ラットの血漿 ACTH, corticosterone(CORT)値を測定し、血漿 ACTH, 血漿 CORT 値の上昇がみられストレス状態を反映しているものと考えられた。また、電気刺激あるいは温度刺激を加えた直後に採血を行い、血漿 AVP 値が上昇していることより、前庭刺激が AVP 神経系を賦活化していることがわかった。

②めまい患者を SSRI のひとつであるフルボキサミンを用いて治療した。SSRI はめまい患者に合併している精神疾患に作用し、めまいを軽減することが推察された。

③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。

④3 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。

⑤難治性メニエール病例で、内リンパ囊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。

⑥DNA 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囊で遺伝子発現量が 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囊における質的・量的変化が、内リンパ囊における水・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。

⑦一側内リンパ囊に 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。内リンパ囊における 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囊の V2 受容体遺伝子の発現が抑制されると考察した。

⑧Gd 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た。

⑨LVAS では、内リンパ囊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囊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 画像上で内リンパ囊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ラットで過重力負荷あるいは前庭刺激（電気刺激と温度刺激）を加え、そのストレス状態を血漿 ACTH, corticosterone(CORT)値の変動で評価し、ヒトの末梢前庭障害や動揺病で起こる全身的なストレス反応の基礎実験を行う。

②めまい患者に SSRI のひとつであるフルボキサミンを投与し、治療前後のめまいの自覚症状をアンケート法を用いてうつ／不安障害を Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) を用いて評価し、器質疾患の有無とこれらの指標の変化を検討する。

③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。

④難治性で再発する頭位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。

⑤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。

⑥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。

⑦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有意に高いことが示された。本研究では、難治性メニエール病と診断され内リンパ嚢手術を施行した症例の内リンパ嚢を採取し、抗利尿ホルモンの V2 受容体の遺伝子発現を検索した。

⑧メニエール病内リンパ水腫の診断には、グリセロールテスト、フロセミド VOR テスト、蝸電図検査などの生理学的検査が主として行われてきた。最近、Gd 鼓室内注入 MRI 検査により内リンパ水腫を診断する試みがなされるようになってきた。本研究でも同様の手技を用いて、内リンパ水腫の画像診断の可能性について検討した。

⑨前庭水管拡大症 (LVAS) は、遺伝子異常による内リンパ嚢・前庭水管の拡大を特徴とする内耳奇形である。LVAS では 2 次性の内リンパ水腫を発症することがあり、変動性の感音・混合性難聴を呈し、回転性めまい等の前庭症状を伴うものもある。最近、3D-MRI 検査による LVAS の画像診断が始まり、内リンパ嚢、前庭水管、蝸牛、および半規管の形態異常を、一画像上で視覚的にとらえることが可能となった。本研究では、LVAS 症例の内耳形態を 3D-MRI 画像により再評価し、内リンパ嚢容積と聴力レベルの相関を検討した。

B. 研究方法

①過重力負荷あるいは前庭刺激（電気刺激と温度刺激）を加え採血し、直ちに遠心分離し血漿を凍結保存した。血漿 ACTH 値は IRMA kit（三菱化学ヤトロン）、血漿 CORT 値は RIA

kit (Amersham)にて測定した。

②めまい患者 60 人で、フルボキサミン 200mg を 8 週間投与し、その前後でめまいアンケート、HADS アンケート、ストレスホルモン (バゾプレッシン、コルチゾール) の測定を行った。60 人の内訳は器質疾患のある group I 30 例 (メニエール病 14 例、前庭型メニエール病 2 例、前庭神経炎 3 例、遅発性内リンパ水腫 1 例、その他の末梢性めまい 10 例) と器質疾患を認めない Group II 30 例である。

③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。

④頭位眼振が 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。

⑤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。

⑥手術を施行したメニエール病確実例、聴神経腫瘍症例よりヒト内リンパ嚢の採取を行い、total RNA の抽出を行った後、Affymetrix 社製 Gene chip とのハイブリダイゼーションを行った。Human Genome (HG) Focus Array 上に存在する 8793 遺伝子の発現量の変化を、解析ソフト Gene Spring により観察した。

⑦V2 受容体遺伝子のプライマーを用いた定量 PCR 法により、難治性メニエール病および聴神経腫瘍症例のヒト内リンパ嚢での V2 受容体の遺伝子発現量を測定した。生体材料の使用に関しては、大阪大学医学部附属病院倫理委員会により承認を得た。

⑧難治性メニエール病 4 例、同側型遅発性内リンパ水腫 2 例、突発性難聴 1 例を対象として Gd 鼓室内注入 MRI 検査を施行した。鼓膜切開後、8 倍希釈オムニスキャンを鼓室内に投与、24 時間後に 3T MR ユニットで両側内耳を撮影した。3 次元再構築を行い、CISS、FLAIR 画像のそれぞれ global mean, 60 voxel 値を cut off 値とし、それを超える voxel 数 (= 領域) をカウントし、ガドリニウム注入側と非注入側を比較した。

⑨LVAS 3D-MRI 画像は、GE Medical System 社の SIGNA EXCITE HD (1.5T) を用いて撮影後、同社の Advantage Workstation 上で Volume Analysis, Volume Rendering の 3D 構築技法による処理・作成を行った。

C. 研究結果

①過重力負荷によりラットの血漿 ACTH、血漿 CORT 値が上昇した。また、前庭電気刺激により血漿 AVP が上昇した。4℃の前庭冷水刺激では血漿 AVP 値の有意な上昇、45℃の温水刺激では上昇傾向を認めた。

②治療前後ともに HADS と自覚症状の強さに相関があり、HADS 低下群ではめまいも改善し、逆にめまい改善群では HADS も低下していた。

③一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。

④下眼瞼向き眼振型頭位眼振症例 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。

⑤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。

⑥DNAマイクロアレイを用いた解析から、聴神経腫瘍症例の内リンパ嚢における遺伝子発現量と比較して、メニエール病症例の内リンパ嚢で遺伝子発現量が0.33倍以下に低下する遺伝子群は322遺伝子であった。HG Focus Array上で、カリウムイオン輸送に関連する遺伝子は105遺伝子あり、上述の322遺伝子中に含まれるものとしてKir5.1など3遺伝子が同定された。一方、ストレス関連遺伝子のフォルダ内に含まれる遺伝子は138遺伝子で、上述の322遺伝子群内に含まれるものとしてHSP90など13遺伝子が同定された。

⑦難治性メニエール病の内リンパ嚢では、V2受容体遺伝子の発現量が対照群(聴神経腫瘍)に比して有意に上昇した。また内リンパ嚢におけるV2受容体遺伝子発現量は、血中抗利尿ホルモン値と有意な負の相関を認めた。

⑧CISS画像では左右のvoxel数(=領域)に左右差はなく、蝸牛、前庭、半規管の描出に左右差は無かった。FLAIR画像では、全例においてガドリニウム注入側の方が非注入側に比べvoxel値が60を超えるvoxel数が多いこと、すなわち内耳における造影効果が確認できた。しかし、FLAIR画像におけるvoxel数の注入側/非注入側の比は内リンパ水腫疾患(メニエール病と同側型遅発性内リンパ水腫)と突発性難聴の間で差はなかった。

⑨3D-MRI画像検査により測定したLVAS 8症例の内リンパ嚢容積の平均値は0.97 mlであった。内リンパ嚢容積と聴力レベルの関係を散布図の近似直線より求めたところ、 $y=0.014x-0.0696$, $R^2=0.3008$ の結果が得られた。両者に統計学的な相関関係は認められなかったが($P=0.057$)、内リンパ嚢容積が大きい症例では聴力レベルが悪化する傾向が見られ

た。また、LVAS 8症例(16耳)と健常者15名(30耳)とで、内耳の形態異常の有無を検討した。蝸牛、水平半規管、前半規管、後半規管に形態異常が見られたのは、LVAS症例ではそれぞれ4耳、3耳、9耳、3耳、一方、健常者ではそれぞれ0耳、0耳、3耳、1耳であった。LVASでは、健常者と比較して、内耳の形態異常がより高率に見られた。

D. 考察

①本実験で見られた血漿ACTH、血漿CORT値の上昇は、動揺病によって惹起されたストレス状態を反映していると考えられる。前庭電気刺激では刺激電流の増加に応じて、また温度刺激ではより強い冷水刺激でラットの血漿AVP値が上昇していることより、前庭刺激がAVP神経系を賦活化していることがわかった。

②めまい疾患と精神疾患の間には両方向性の(bidirectionalな)関連があり、いわゆるvicious cycle(悪循環)を形成するものと思われる。ストレスはめまいに関連する精神疾患の発症に大きく関わっていると想像されるが、めまいの改善した群でもストレスホルモンは低下せず、めまい疾患による症状のみがストレス源になっているわけではないと思われる。

③一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。

④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。

⑤難治性メニエール病患者に内リンパ囊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。

⑥DNA マイクロアレイを用いた解析から、メニエール病 2 症例の内リンパ囊で遺伝子発現量が 0.33 倍以下に低下したのは 322 遺伝子であった。これらの遺伝子群における発現量の変化が、内リンパ水腫形成の原因なのか、内リンパ水腫の結果であるのかは、現時点では不明である。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。内耳におけるカリウムイオン輸送や肉体的・精神的ストレスと、メニエール病の発症、内リンパ水腫の形成との関連について、これまでもいくつかの報告がある。今後、Kir5.1 など 3 遺伝子、HSP90 など 13 遺伝子について、遺伝子上の変異・バリエーションの解析を行い、メニエール病の発症との関連を検討する予定である。

⑦もともと何らかの原因で一側内リンパ囊に 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。また内リンパ囊における 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、日々の生活でストレスを受け抗利尿ホルモン上昇を来した際、内リンパ水腫の発生を回避するため内リンパ囊における V2 受容体遺伝子の発現が抑制されると推察された

⑧CISS 画像で内耳は左右差なく描出でき、今回の撮像精度ではたまたま内耳の描出に左右差が生じるという可能性はない事が判明した。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（メニエール病および同側型遅発性内リンパ水腫）と突発性難聴例との間で差はなかった。今後、突発性難聴症例数を増やし、造影剤移行不良が内リンパ水腫の存在を示唆するものかどうか検討していく必要があると思われる。

⑨LVAS では、統計学的に有意とは言えないものの、内リンパ囊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、保存的治療により著明な内リンパ囊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、LVAS では、3D-MRI 画像上で内リンパ囊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、内リンパ囊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（内リンパ囊塞栓術など）を考慮することも必要と考えられた。

E. 結論

①前庭電気刺激では刺激電流の増加に応じて、また温度刺激ではより強い冷水刺激でラットの血漿 AVP 値が上昇していることより、前庭刺激が AVP 神経系を賦活化していることがわかった。

②めまいを訴える患者では器質疾患の有無にかかわらず精神疾患を合併している比率が高く、合併する精神疾患がめまい治療の妨げになっている場合が多い。これは、めまい疾患と精神疾患の間には両方向性の関連(vicious cycle)があるためであり、SSRI は精神疾患に作用しこの悪循環を断ち切ることにより、めまいを軽減する。

③一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ユリンの活性化とその発現が上昇する。さらにカルシニユ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る。