

200834035A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

前庭機能異常に関する調査研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡辺 行雄

平成21(2009)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

前庭機能異常に関する調査研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡辺 行雄

平成21(2009)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

前庭機能異常に関する調査研究 渡辺 行雄 1

メニエール病診断基準 14

II. 分担研究報告

1. 渡辺 行雄 19

2. 池園 哲郎 24

3. 伊藤 壽一 28

4. 柿木 章伸 30

5. 肥塚 泉 33

6. 鈴木 衛 36

7. 高橋 克昌 41

8. 工田 昌也 43

9. 武田 憲昭 47

10. 土井 勝美 51

11. 山下 裕司 56

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 61

IV. 研究報告 69

I . 総括研究報告

研究要旨

〈メニエール病診断基準の改定〉 現在のメニエール病診断基準は、1974年に厚生省特定疾患「メニエール病調査研究班」が発足したときに「メニエール病診断の手引き」として作成されたものである。その後、非定型な症状を示す症例に対する疾患概念の変化、診断技術の変化、米国における診断基準の策定などの状況から研究活動の一環として診断基準を改定した。

〈疫学〉 診療圏の限定された特定地区におけるメニエール病有病率、罹患率の推定、班員所属施設を対象とした発症年齢、性別分布などの調査が継続された。発症年齢高齢化が確認され、その要因が検討された。

〈メニエール病発症に関与する抗利尿ホルモンとメニエール病モデル動物の作成〉 メニエール病の病因は内リンパ水腫であるが、動物実験的に内リンパ水腫だけではメニエール病の特徴である前庭症状は発現しない。手術的に内リンパ水腫を作成した動物に抗利尿ホルモン異常高値を組み合わせることでメニエール病発作様の前庭症状が発現、前庭において内リンパ水腫が形成され、さらに、前庭系におけるアクアポリンの分布が確認された。また、内耳血流障害に関連したメニエール病モデル動物を作成した。さらに、臨床例において抗利尿ホルモン異常高値とメニエール病の難治化との関連が確認された。

〈メニエール病治療に関する基礎的実験研究〉 副作用のため全身投与ができない薬剤の内耳内投与とその影響、熱ショック応答を誘導する薬剤（テブレノン）の経口投与が、前庭感覚細胞を障害から保護する研究などメニエール病治療に関する基礎的研究が行われた。さらに、有毛細胞の再生を目的に、新たなドラッグデリバリーシステムを用いて前庭感覚上皮への遺伝子導入の開発を行った。

〈前庭器障害の研究〉 従来、前庭器の障害は感覚細胞または神経の障害とされてきたが、内耳中毒薬剤により前庭器付属器であるクブラの収縮を主体とした変形が起こることが確認された。メニエール病の診断に重要な温度刺激検査CPの意義を再検討する必要があると考えられた。また、CTP分析により確実に診断された外リンパ瘻の臨床動態が研究され、さらに、ガッシャーにおける外リンパ液と脳脊髄液の関係が明らかとなった。

〈空間識の中樞性応答、体性感覚と前庭覚の相互関与の研究〉 頭頂連合野のMT領域では視覚は感知するが前庭覚は感知されず、MST領域において初めて前庭覚と視覚とが統合されて認知されることが明らかになった。また、体性感覚刺激を加えた際の半規管一眼反射の利得変化を検討した。

〈内リンパ水腫の画像診断に関する研究〉 ガドリニウム鼓室内注入による3T-MRIにより内リンパ水腫画像診断が可能となった。とくに、同剤の両側注入により患側一健側の比較、治療効果の画像判定など有用性が拡大した。

〈眼球運動画像解析法の機能向上に関する研究〉 眼球運動画像解析装置の新機能について、視刺激検査への応用、視覚校正の不要な装置、軽量でずれのないゴーグルの開発、種々の分析プログラムが呈示された。

〈メニエール病病態評価、前庭自律神経反射に関する研究〉 メニエール病オージオグラムの処理（ピークオージオグラム）による難聴の病態評価、音響刺激に対する瞳孔反応による自律神経反射評価の研究が行われた。

〈難治性メニエール病・遅発性内リンパ水腫に対する治療効果向上に関する研究〉 種々の治療にも関わらず、めまい発作が頻発する難治性メニエール病・遅発性内リンパ水腫の治療効果向上を目的に、1) 有酸素運動の導入、2) 水分摂取療法、3) 浸透圧利尿剤と漢方治療の併用、4) 新装置による中耳加圧治療の各研究を行い、一定の成果が確認された。また、前庭障害後遺症による体平衡障害に対する新たな概念の平衡訓練に関する研究を行った。

分担研究者

池園哲郎	日本医科大学	准教授
伊藤壽一	京都大学	教授
柿本章伸	高知大学	講師
肥塚 泉	聖マリアンナ医科大学	教授
鈴木 衛	東京医科大学	教授
高橋克昌	群馬大学	講師
工田昌也	広島大学	講師
武田憲昭	徳島大学	教授
土井勝美	大阪大学	准教授
山下裕司	山口大学	教授

研究協力者

青木光広	岐阜大学	講師
宇佐美真一	信州大学	教授
高橋正紘	横浜中央クリニック・めまい メニエール病センター長	
長沼英明	北里大学	講師

A. 研究目的

1. メニエール病・遅発性内リンパ水腫の疫学調査を新潟県内の特定地区と研究班所属施設を対象に行った。また、高齢発症メニエール病患者の特徴について検討した。
2. 内耳水代謝には抗利尿ホルモン (ADH) —アキアポリン2 (AQP2)系の関与を示唆する報告がなされている。これまでの内リンパ水腫動物に関する研究や内耳におけるこれらの分布に関する研究は蝸牛に関するものが多く、前庭に関するものは少なかった。本研究では、内リンパ水腫における前庭機能障害の発現と前庭におけるAQPの分布について検討した。
3. メニエール病病態の解明と新治療法の開発を目的に、メニエール病の新しい動物モデルの開発しTRPチャンネルの内耳での局在、機能と病態との関連について検討した。
4. メニエール病発作の誘因であるストレスと抗利尿ホルモンの関連が指摘されている。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に関して、内リンパ嚢組織を採取し、抗利尿ホルモン受容体であるV2Rおよび水チャンネルの一つであるAQP2の遺伝子発現を検索した。
5. メニエール病の予後と抗利尿ホルモンである血漿アルギニン・バソプレッシン (AVP)濃度の関連性を検討した。
6. 前庭障害に対する治療法の基礎的研究として、ロリプラムを局所投与薬物として使用で

きるかを検討した。また、熱ショック応答を誘導するテブレノンの経口投与が、前庭感覚細胞を障害から保護することができるか否かを検討した。

7. 末梢前庭障害に対する機能的再生において遺伝子治療は有望な治療法の一つであるが、毒性や導入効率の低さが課題の一つである。新たなドラッグデリバリーシステムとしてバイオマテリアルの一種カチオン化プルランを用いた前庭感覚上皮への遺伝子導入の開発を行ない、前庭感覚上皮での有毛細胞の再生を試みた。

8. これまで前庭障害は感覚細胞や神経の異常の面から検討されてきた。今回、感覚細胞を刺激するクブラの形態異常による前庭障害の病態を明らかにした。

9. 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と疾患実態について検討した。

10. 空間識における視覚・体性感覚と前庭覚の統合について検討した。

11. 現在の前庭障害に対するリハビリテーションは視覚入力補助を利用したものが多数であった。今回、視覚入力以外の感覚を利用したリハビリテーション法を開発することを目的に、体性感覚が半規管—眼反射の可塑性に及ぼす影響について検討した。

12. 内リンパ水腫疾患の画像診断のために、3T-MRIを用いて内リンパ水腫画像の定量的解析を行った。

13. 眼球運動画像解析システムについての新たな機能の開発、臨床応用について検討した。

14. メニエール病、前庭障害の2種類の機能検査、ピークオージオグラム、音響性瞳孔反射について検討した。

15. 種々の治療にも関わらず、めまい発作が頻発する難治性メニエール病・遅発性内リンパ水腫の治療効果向上を目的に、1)有酸素運動の導入、2)水分摂取療法、3)浸透圧利尿剤と漢方治療の併用、4)新装置による中耳加圧治療、5)前庭障害後遺症に対する新たな概念の平衡訓練、に関する研究を行った。

B. 研究方法

1. 比較的受診圏が限定されている新潟県糸川市と同佐渡市を対象に、平成20年に同地区の耳鼻咽喉科を受診したメニエール病確実例の診療録を調査し有病率と罹患率を推定した。

また、研究班員所属施設を対象に、同年新規発症のメニエール病患者について、性別、患側、初診時年齢、発症時年齢の基本的情報を調査した。65歳以上で新規発症した高齢発症メニエール病患者の発症誘因、聴力予後を検討した。

2. 有色モルモットを用い、抗利尿ホルモンV2作動薬デスモプレッシンの皮下注と内リンパ囊・管閉塞術を併用して内リンパ水腫動物を作成、前庭機能と組織学的変化を観察した。さらに、ウィスター系ラットを使用し、免疫組織化学的手法を用いて前庭器にAQP1, AQP2の蛋白発現を観察した。

3. メニエール病の新モデル動物は、8週齢のCBA/Jマウスに経鼓膜的に大腸菌由来リポポリサッカライド、アルドステロンを腹腔内に投与、さらに最終投与後にエピネフリンを経鼓膜的に投与して作成した。この動物は内耳血流の低下により一過性の平衡障害を生じるモデルである。また、TRPチャンネルの局在実験には8週齢の同マウスを使用し、各種抗TRP抗体を用いて免疫染色を行った。

4. 難治性と診断され内リンパ囊手術を受けたメニエール病患者を対象とし、術中に得られた内リンパ囊組織からtotal RNAを抽出した。V2RおよびAQP2遺伝子のプライマーを用いた定量PCR法により、内リンパ囊組織におけるV2RおよびAQP2の遺伝子発現量を測定した。

5. めまい発作期と間歇期において血漿AVP、血漿浸透圧、血漿Na濃度を測定し、最短2年間の観察期間でめまい係数、聴力推移を評価した。また、対照としてメニエール病以外の末梢性めまい症例と比較した。

6. ハートレイ系白色モルモット雄の正円窓下に小孔を作成し、浸透圧ポンプを接続したカテーテルを留置、ロリプラムを内耳投与した。前庭機能は振子様回転刺激VORで評価し、実験後内耳形態を組織的に観察した。また、テブレノンを含む飼料で飼育したCBA/NマウスのHsp70 mRNAの発現と感覚細胞保護効果を検討した。

7. マウス耳石器を摘出し、カチオン化プルランと遺伝子を基材に固定、その上で耳石器を培養した。培養後1-7日後までGF P陽性細胞を計測した。また耳石器をゲンタマイシンにて障害後、Espin-Adenovirusを感染させてEspinの過剰発現の効果を検討した。

8. ウシガエル外リンパ腔内にゲンタマイシン

(GM)を注入し、クブラと後半規管感覚細胞の変化を観察した。

9. 中耳外傷症例における外傷性外リンパ瘻の検討を、外リンパ瘻診断マーカーとして新たな外リンパ瘻診断法(CTP検出法)を利用して行った。また、ガッシャー噴出液組成の経時的分析を行った。

10. 前庭覚、視覚、体性感覚の関わりについて、実験用サルに刺激を加えたときのニューロン反応を検討した。

11. 体性感覚が前庭系に与える影響を調べる刺激には、電磁式の体性感覚刺激装置を用いた。この装置は、回転椅子の動きに同期して上腕外側に交互に疼痛を与えない程度の圧刺激を加えることができる。

12. 一側または両側側鼓室内にガドリニウム投与を行った後、3T-MRIを施行、内リンパ水腫の質的確認、両側注入例では蝸牛および前庭の造影度の左右差を定量的に比較した。

13. 眼球運動解析装置の新機能について、視刺激検査への応用、視覚校正の不要な装置、軽量でずれのないゴーグルの開発、種々の分析プログラムが呈示された。

14. ピークオーゾグラムは2kHzの聴力閾値と、0.5kHz、8kHzの聴力閾値との間に15 dB以上の差があるものとし、聴力型を決定した。また、音響刺激に対する瞳孔径変化をコンピューター解析し、末梢性めまい症例について検討した。

15. 下記の1)~5)の各治療法で、難治性メニエール病・遅発性内リンパ水腫に対する発作抑制効果の向上と難治性前庭障害後遺症の体平衡に対する新たな平衡訓練法について研究した。1)メニエール病患者に対して、生活指導を十分に行った後に、有酸素運動を導入した。2)メニエール病間歇期に、抗利尿ホルモンの抑制を目的に35ml/Kg/日の水分摂取を行った。3)浸透圧系利尿剤であるイソソルビド(90~120ml)に苓桂朮甘湯7.5gを併用して治療した。4)本邦において滲出性中耳炎治療装置として薬事法で承認されている鼓膜マッサージ機を難治性内リンパ水腫に対する中耳圧治療装置として応用した。

5)前庭障害後遺症としての体平衡障害に対し、a)立ち方・姿勢指導、b)荷重負荷、c)視運動刺激の刺激による平衡訓練を行った。

(倫理面への配慮)

各研究施設において、動物実験においては施設毎の動物実験に関する規定を遵守、臨床試験においては、被験者に対する十分な説明と承諾を得て行い、必要な場合は各施設の倫理委員会の承認を受けた試験である旨記載された。

C. 研究結果

1. 平成20年の新潟県糸魚川市におけるメニエール病有病率(対人口10万人)は48.3、罹患率(同)6.0、佐渡市では34.5、4.5と推定された。特定地区、班員所属施設ともに性差は女性優位、最近の発症年齢高齢化の傾向が確認された。高齢者における発症誘因として、健康喪失への不安感、家族の介護・看病による疲労を訴える症例が多く、性格的としては神経質、几帳面な症例が多数であった。
2. 抗利尿ホルモンと内リンパ嚢手術併用による内リンパ水腫動物では前庭障害による自発眼振を認め、組織学的に前庭に著明な内リンパ水腫を認めた。また、前庭および半規管膨大部にAQP1とAQP2の蛋白発現を認めた。
3. 内リンパ水腫モデル動物にエピネフリンを投与した群では、血管条細胞間隙の拡大、空胞形成、ライスネル膜の著明な離壁形成が認められた。また、マウス内耳におけるTRPチャネル28個すべての発現様式を、今回、初めて明らかにすることができた。
4. メニエール病の内リンパ嚢では、V2RおよびAQP2遺伝子の発現量が対照群に比して有意に上昇した。また内リンパ嚢におけるV2RとAQP2の遺伝子発現量の間に有意な正の相関を認めた。
5. メニエール病群のめまい発作期における血漿AVPは間歇期、メニエール以外の末梢性めまい症例めまい期に比較して有意な高値を示した。めまい発作期の血漿AVPが高値の症例では、観察期間中に、1, 2kHzにおける有意の閾値上昇を認め、また、保存的治療に抵抗性を示す傾向が認められた。
6. ロリブラム内耳投与による前庭機能、前庭器の形態には大きな影響を及ぼさなかった。また、テブレノン経口投与がネオマイシンの耳毒性より前庭感覚細胞を保護することが示された。
7. カチオン化ブルランを用いて耳石器にGFP陽性細胞を認めることが出来た。またそのGFP陽性細胞はBrdUでも陽性であったことより、

主に支持細胞に感染したと考えられる。時間的には培養後3日目でピークに達し、一週間後でも同様で、一組織辺り平均7個の感染細胞数を確認した。障害後の耳石器にEspin遺伝子をアデノウイルスにて感染させると、感覚毛様構造を認めることができた。また、Atoh1遺伝子も導入可能であった。

8. ゲンタマイシン処理によるクブラの主な変化は頂部(膨大部頂部側)を含む辺縁からの収縮であった。クブラ変化と感覚上皮障害が並行せず、解離したものが多かった。
9. 外傷性外リンパ嚢は従来考えられているより高い頻度であり、外リンパ漏出があっても明らかな内耳障害を呈さない症例がある、長期間外リンパの漏出が持続する慢性外リンパ嚢症例が存在する、などの諸点が確認された。ガッシャー噴出液は噴出直後はCTP強陽性であるが経時的に減少、最終的に陰性となった。
10. 前庭刺激、視覚刺激を同時刺激したときのニューロンの反応から、頭頂連合野のMT領域では視覚は感知するが前庭覚は感知されず、MST領域において初めて前庭覚と視覚とが統合されて認知された。
11. 体性感覚刺激と同方向に回転刺激を加えると半規管一眼反射の利得は有意な低下を示した。
12. 鼓室内ガドリニウム注入後の3T-MRIにより、メニエール病確実例と蝸牛型メニエール病で内リンパ水腫が画像的に確認できた。蝸牛における造影面積(外リンパ腔)は、メニエール病患者で小さい値を示した。両側の比較した結果、前庭の内リンパ腔の面積は患側で大きい傾向にあった。治療による内リンパ水腫所見の減少が定量的に判定可能であった。
13. 眼運動画像解析の新規機能により使用感が大きく向上、眼振所見の自動表示、温度刺激検査の緩徐相表示、回旋性分の新分析機能の追加等の進歩が確認された。また、一見、水平半規管型BPPVと思われた症例の頭位変換中に垂直成分を伴った眼振を認め、画像診断にて舌下神経前位核付近の小梗塞が確認されるなどの臨床応用例が報告された。
14. ピークオーゾグラムを呈した症例はメニエール病215例中57例(26.5%)であった。また、メニエール病と前庭神経炎症例の音響性瞳孔反応を測定した。前庭神経炎患者の瞳孔指数PIが有意に増大し、さらにCP%が高いほど患側/健側PI比が高くなる傾向があった。

15. 難治性メニエール病・内リンパ水腫に対する治療効果は次の通りである。1) 有酸素運動ではめまい消失、ほとんど消失の合計で計93.6%に達した。2) メニエール病58例に対して水分摂取療法を施行、めまい発作抑制効果は対照と比較して有意差がなかったが、聴力に関しては有意の改善を認めた。3) イソソルビド単独による治療で発作抑制が困難であったメニエール病・遅発性内リンパ水腫に苓桂朮甘湯の併用治療を施行、70~80%の有効性を示した。4) 各種保存的治療に抵抗してめまい発作を反復するメニエール病・遅発性内リンパ水腫症例に対して、鼓膜マッサージ機による中耳加圧治療を行った。対象症例中、改善以上の有効率100%と良好な治療成績であった。効果発現までの期間は最短は使用直後、最長3週間程度でメニエット®と比較して短期間での治療効果発現が確認された。5) 種々の治療で効果を示さない前庭障害後遺症の体平衡障害に対して3種類の指導・訓練を行い、立ち方・姿勢指導では約40%、加重付加では約85%、視運動刺激では約50%の有効率であった。完全な結果ではないが、日常生活障害が高度の症例での結果であり、有効例では患者の高い満足度が得られた。

D. 考察

1. メニエール病の有病率は以前は対人口10万人当たり20程度とされていたが、最近の糸魚川市調査では45程度である、今回初めて行った佐渡市では34とこれより低値ではあるが、以前からの値より高値であり、これらの数値が全国的なメニエール病有病率に近い可能性が高いこと示す結果であった。性差、発症年齢については本研究班による継続的調査が行われた平成13年以降、女性優位、発症年齢の高齢化が指摘されており、今回の特定地区、班員所属施設の調査でも同様の結果であった。高齢者のメニエール病増加に対して、高齢者特有のストレス源等に対する適切な生活指導を行う必要があると考えられた。

2. 内リンパ水腫動物では内リンパ嚢の機能不全にADHの異常高値が加わって前庭障害が発症すると考えられた。また、前庭器にAQP1, AQP2の蛋白発現を認めた。これは、前庭器においても抗利尿ホルモンが内耳液の恒常性維持に関与していることを示唆するものである。

3. 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、マウスを用いたメニエール病の新しい動物モデルを開発した。この動物は内耳血流の低下により一過性の平衡障害を生じるモデルであり、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、マウス内耳のTRPの全ての発現様式を明らかにすることができ、TRPチャネルの異常が様々な病態を引き起こすことから、メニエール病病態の解明、治療法の開発の基礎になるものと期待された。

4. 難治性メニエール病の解析結果から、内リンパ嚢内のV2RおよびAQP2遺伝子の過剰発現がメニエール病発症の背景として重要であり、ストレス下で血中抗利尿ホルモン上昇を来した際にメニエール病が発症する可能性が示唆された。

5. メニエール病の血漿AVP値と長期予後との関連を検討した。発作期AVP高値群では、経過観察中に有意の聴覚閾値上昇が認められ、めまい発作の制御不良例が多い傾向がみられた。AVPの上昇が内リンパ水腫形成を促進させ、長期的予後に影響している可能性を示した。

6. 前庭神経節細胞のcAMP-CREB系の活性化が期待されるロリプラムは副作用のため全身投与できないが、今回の実験で前庭機能、内耳形態に大きな変化をきたさないことが示唆され、前庭障害時に局所投与薬として使用しうる可能性を示した。また、テブレノンの経口摂取によって前庭感覚器を保護できることを示した。

7. 遺伝子導入は有望な内耳治療の一つであるが、*vivo*へ応用可能なベクターとして、ウイルスではその毒性が、薬物では導入効率の低さが問題となっていた。従来の薬物による方法では細胞への遺伝子導入は可能であるが、組織への導入の報告は極めて困難である。カチオン化プルランは安全で作成も容易であることより、プルランによる遺伝子導入が可能になれば臨床応用も可能と考えられた。

8. 耳毒性薬剤が内耳に与える影響については、感覚細胞を観察したものが多数で、クブラの変化についての報告は少ない。今回、耳毒性薬剤により感覚細胞障害のみならずクブラの縮小などの変化が起きることが判った。クブラが縮小するとその運動様式も変化して、リンパ流動に対する感受性は低下する。カロリックテストのCPには、このようなクブラの収

縮が関与したものと考えられた。

9. 外傷性外リンパ瘻は従来考えられているより高頻度かつ多彩な臨床像を持つことが示唆された。また、ガッシャー噴出液は初期は外リンパ液で、その後に脳脊髄液が流入するとの説の正当性を示唆する結果だった。

10. 前庭入力をうける中枢の領域は数多く報告されているが、視覚と前庭覚の両方を認知している領域は、頭頂連合野のMST以外にはなく、空間識の認知にMSTが大きな役割を果たしていると推測された。

11. 体性感覚入力に半規管-眼反射の可塑性に強く影響を与える可能性が示唆された。これまでの視覚入力を主体とした運動療法に加え、体性感覚を積極的に活用して行う前庭リハビリテーションの有用性が示唆される結果と思われた。

12. ガドリニウム鼓室内注入による3T-MRIにより、内リンパ水腫画像の観察が可能となった。両側注入により、内リンパ水腫を患側、健側別に定量的に評価することが可能となり、さらに、診断のみならず治療効果の判定や病態の変化に関する評価にも有用であることが示唆された。

13. 眼球運動画像解析装置は日常診療においてENGに代る眼球運動の定量的解析装置として臨床応用でき、めまい平衡医学の底辺の拡大が期待された。

14. メニエール病のピークオージオグラム発生機序は未だ不明であるが、メニエール病難聴の聴力型評価の指標となりうる可能性を示した。また、音響性瞳孔反応によって前庭自律神経反射を定性、定量化できる可能性が考えられた。

15. 難治性メニエール病・遅発性内リンパ水腫に対する低浸襲性の治療法である1) 有酸素運動治療、2) 水分摂取療法、3) 浸透圧利尿剤と漢方治療の併用、4) 新装置による中耳加圧治療、5) 前庭障害後遺症に対する新たな概念の平衡訓練、の各治療法による治療効果向上を研究した。各治療法において良好な効果が示され、これらは通常の治療ではめまい発作制御が困難な例に対しての治療結果であることから、一定の評価が得られるものと考えられた。このうち、鼓膜マッサージ機は本邦独自の医療機器であり、欧米では使用されているが本邦では薬事法未承認のため入手が困難なメニエット®と比較して、治療が簡便で、か

つ同等あるいはそれ以上の治療効果があることから今後の普及が期待された。

E. 結論

1. 新潟県内の特定地区調査におけるメニエール病有病率調査を行い、全国的な有病率に近い可能性が高い数値を推定することができた。また、研究班員所属施設も含めた調査で、女性優位、発症年齢の高齢化など継続調査で明らかになりつつある傾向が確認された。高齢者のメニエール病増加に対して、高齢者特有のストレス源等に対する適切な生活指導を行う必要があると考えられた。
2. 内リンパ水腫動物では、内リンパ嚢の機能不全に抗利尿ホルモンの異常高値が加わって前庭障害が発症すると考えられた。このモデルは、メニエール病の臨床像にきわめて類似したモデルと考えられた。また、前庭と半規管膨大部にAQP1とAQP2の蛋白発現を認めたことより、同部位の水代謝への関与が示唆された。
3. 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、マウスを用いたメニエール病の新しい動物モデルを開発した。この動物は内耳血流の低下により一過性の平衡障害を生じるモデルであり、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TRPの全ての発現様式を明らかにすることができ、TRPチャネルの異常が様々な病態を引き起こすことから、メニエール病病態の解明、治療法の開発の基礎になるものと期待された。
4. ストレスと抗利尿ホルモンの関連から、メニエール病の治療戦略としてストレス軽減に関する諸方法、水分大量摂取による抗利尿ホルモン値降下療法、さらに内リンパ嚢におけるV2R-cAMP-AQP2細胞内情報伝達系に対する遺伝子療法が期待された。
5. メニエール病の予後と抗利尿ホルモン血漿バソプレッシン(AVP)濃度の関連性を検討した。AVPの上昇が内リンパ水腫形成を促進させ、長期的予後に影響している可能性を示した。
6. めまい治療への応用が期待されるロリプラムの内耳局所投与は前庭機能、形態に大きな影響をきたさず、また、テブレノンの経口投与によって前庭感覚細胞の保護作用が認められた。両剤の臨床応用が期待された。
7. カチオン化プルランを用いて前庭耳石器へ

の遺伝子導入が可能であった。また機能遺伝子Atoh1の導入により、支持細胞が有毛細胞へ分化した可能性が示唆された。さらにEspinの過剰発現は感覚毛の再生に有効であると考えられた。

8. ゲンタマイシン内耳内投与後、クブラが辺縁から縮小するのが観察された。クブラの形態的变化がメニエール病やBPPVの病態・臨床像を複雑にする可能性が示唆され、これらを考慮して温度刺激検査の意義を再検討する必要があると考えられた。

9. 中耳外傷例での外リンパ瘻の研究はメニエール病の鑑別診断に有用であると考えられた。また、脳脊髄液ガッシャーの解析は、内耳液の産生吸収、ひいては、内リンパ水腫形成のメカニズムに重要な示唆をあたえるものと思われた。

10. 頭頂連合野のMT領域には前庭覚の入力はなく、MST領域でのみ前庭覚と視覚の両方の感覚を認知することが確認された。

11. 半規管一眼反射の可塑性に体性感覚が与える影響を検討した。視覚入力を主体とした運動療法に加え、体性感覚を積極的に活用する前庭リハビリテーションの有用性が示唆された。

12. 両側鼓室内ガドリニウム注入後の3T-MRIにより内リンパ水腫画像の定量的解析を行った。内リンパ水腫を患側、健側別に定量的に評価することが可能となり、さらに治療効果の判定や病態の変化に関する評価にも有用であることが示唆された。

13. 眼球運動画像解析について、新たな諸機能が呈示され本装置の臨床的有用性の向上が確認された。

14. ピークオーディオグラムがメニエール病の難聴の聴力型評価指標となりうる可能性を示した。また、音響性瞳孔反応によって前庭自律神経反射を定性・定量化できる可能性が考えられた。

15. 種々の治療に関わらず、めまい発作が頻発する難治性メニエール病・遅発性内リンパ水腫の治療効果向上を目的に、1)有酸素運動治療、2)水分摂取療法、3)浸透圧利尿剤と漢方治療の併用、4)新装置による中耳加圧治療、5)前庭障害後遺症に対する新たな概念の平衡訓練、の各治療法による治療効果向上を研究し良好な効果が得られた。いずれも通常の治療ではめまい発作制御困難な例に対しての治

療結果であり今後の応用が期待された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Shojaku H, Watanabe Y, Yagi T, Takahashi M, Takeda T, Ikezono T, Ito J, Kubo T, Suzuki M, Takumida M, Takeda N, Furuya N, Yamashita H, Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan: Changes in the characteristics of definite Meniere's disease over time in Japan: a long-term survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan, formerly the Meniere's Disease Research Committee of Japan. *Acta Otolaryngol*, 129(2):155-160, 2009.
- Shojaku H, Watanabe Y, Tsubota M, Katayama N: Evaluation of the vestibular evoked myogenic potential during parabolic flight in humans. *Exp Brain Res* 187:477-481, 2008.
- Junicho M, Aso S, Fujisaka M, Watanabe Y: Prognosis of low-tone sudden deafness - does it inevitably progress to Meniere's disease?. *Acta Otolaryngol*, 128:304-8, 2008.
- Junicho M, Fushiki H, Aso S, Watanabe Y: Prognostic value of initial electronystagmography findings in idiopathic sudden sensorineural hearing loss without vertigo. *Otol Neurotol*, 29:905-909, 2008.
- 伏木宏彰, 渡辺行雄: 注視眼振検査を指標とした末梢前庭障害の病状把握と急性期治療の検討. *Equilibrium Res*, 67: 188-193, 2008.
- Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, et al.: Cochlin-tomoprotein (CTP), a novel perilymph-specific protein and a potential marker for the diagnosis of perilymphatic fistula. *Audiol Neurootol*, 2009. (in press)
- Shindo S, Ikezono T, Ishizaki M, Sekiguchi S, Mizuta K, Li L, Takumida M, Pawankar

- R, Yagi T: Spatiotemporal expression of cochlin in the inner ear of rats during postnatal development. *Neurosci Lett.*, 444(2):148-52, 2008.
- ・池園哲郎: 診断におけるコクリンの意義と検査精度・診断精度. *ENTONI*, 94, 51-56, 2008.
 - ・池園哲郎: 専門講座 外リンパ瘻. 日本耳鼻咽喉科学会会報, 111(10): 676-679, 2008.
 - ・伊藤壽一: 高度難聴に対する内耳への薬物局所投与による臨床試験. *耳鼻臨床*, 101(1): 1-4, 2008.
 - ・Nakagawa T, Ito J.: Local drug delivery to inner ear for treatment of hearing loss. *Current Drug Therapy Current Drug Therapy*, 3: 143-147, 2008.
 - ・中川隆之: 内耳疾患の治療をめざして—基礎研究の最前線 薬物の経正円窓投与. 日本耳鼻咽喉科学会会報, 111: 655-663, 2008.
 - ・Kakigi A, Okada T, Takeda T, Taguchi D, Nishioka R, Nishimura M. Actin filaments and microtubules regulate endocytosis in marginal cells of the stria vascularis. *Acta Otolaryngol.* 128(8): 856-860, 2008.
 - ・Kakigi A, Nishimura M, Takeda T, Okada T, Murata Y, Ogawa Y. Effects of gadolinium injected into the middle ear on the stria vascularis. *Acta Otolaryngol.* 128(8): 841-845, 2008.
 - ・Taguchi D, Takeda T, Kakigi A, Okada T, Nishioka R, Kitano H. Expression and immunolocalization of aquaporin-6 (Aqp6) in the rat inner ear. *Acta Otolaryngol.* 128(8): 832-840, 2008.
 - ・Takeda T, Kakigi A, Nishioka R, Taguchi D, Nishimura M. Plasma antidiuretic hormone in cases with the early onset of profound unilateral deafness. *Auris Nasus Larynx*. 35(4): 493-499, 2008.
 - ・Kakigi A, Okada T, Takeda T, Taguchi D, Nishioka R. Presence and regulation of epithelial sodium channels in the marginal cells of stria vascularis. *Acta Otolaryngol.* 128(3): 233-238, 2008.
 - ・三上公志, 鈴木一輝, 宮本康裕, 深澤雅彦, 肥塚 泉: 体性感覚入力が半規管—眼反射に及ぼす影響. *Equil Res* 2009 (印刷中).
 - ・Suzuki M: Experiments of semicircular ampulla and BPPV mechanism. *Der Gleichgewichtssinn. Neues aus Forschung und Klinik*. 6. Hennig-Symposium. (Ed. Scherer H.) Springer-Verlag: 199-205, 2008.
 - ・Yukawa K, Horiguchi S, Suzuki M: Congenital inner ear malformations without sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 35: 121-126, 2008.
 - ・Ogawa Y, Suzuki M, Hagiwara A, Yukawa K, Kitajima N, Inagaki T, Ichimura A: A case of acute disseminated encephalomyelitis presenting with vertigo. *Auris Nasus Larynx* 35: 127-130, 2008.
 - ・Kawaguchi S, Hagiwara A, Suzuki M: Polymorphic analysis of the heat-shock protein 70 gene (HSPA1A) in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 128: 1173-1177, 2008.
 - ・小川恭生: 中枢性病変を欠く頭位性・頭位変換性下眼瞼向き眼振. *Equilibrium Res* 67: 34-35, 2008.
 - ・稲垣太郎, 湯川久美子, 市村彰英, 萩原晃, 小川恭生, 北島尚治, 中村珠理, 鈴木 衛: 内耳疾患の経過中に発症したBPPV様症候の検討. *Equilibrium Res* 67: 18-23, 2008.
 - ・金林秀則, 鈴木 衛, 小川恭生: 積層造型内耳モデルを用いた半規管の計測. *Equilibrium Res* 67: 294-300, 2008.
 - ・Chen A., Gu Y., Takahashi K., Angelaki DE., Deangelis GC.: Clustering of self-motion selectivity and visual response properties in macaque area MSTd. *J Neurophysiol*, 100: 2669-2683, 2008.
 - ・Ishibashi T, Takumida M, Akagi N, Hirakawa K, Anniko M: Expression of transient receptor potential vanilloid (TRPV) 1, 2, 3 and 4 in mouse inner ear. *Acta Otolaryngol*, 128: 1286-1293, 2008.
 - ・Tanigawa T, Tanaka H, Hayashi K, Nakayama M, Iwasaki S, Banno S, Takumida M, Brodie H, Inafuku S: Effects of hydrogen peroxide on vestibular hair cells in the guinea pig: importance of cell membrane impairment preceding cell death. *Acta Otolaryngol*, 128: 1196-1202, 2008.

- Takumida M, Akagi N, Anniko M: A new animal model for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*, 128:263-271, 2008.
- Akagi N, Takumida M, Anniko M: Effect of inner ear blood flow changes on the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol*, 128:1187-1195, 2008.
- Ishibashi T, Takumida M, Akagi N, Hirakawa K, Anniko M: Changes in transient receptor potential vanilloid (TRPV) 1, 2, 3 and 4 expression in mouse inner ear following gentamicin challenge. *Acta Otolaryngol*, 129:116-126, 2009.
- Takumida M, Anniko M: Radical scavengers for elderly patients with age-related hearing loss. *Acta Otolaryngol*, 129:36-44, 2009.
- 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* 128: 22-28, 2008.
- 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*. 128: 151-158, 2008.
- Ohyama S, Nishiike S, Watanabe H, Maysuoka K and Takeda N: Effects of optokinetic stimulation induced by virtual reality on locomotion: a preliminary study. *Acta Otolaryngol* 128: 1211-1214, 2008.
- Sato G, Uno A, Horii A, Umehara H, Kitamura Y, Sekine K, Tamura K, Fukui H and Takeda N: Effects of hypergravity on histamine H1 receptor mRNA expression in hypothalamus and brainstem of rats: implication for development of motion sickness. *Acta Otolaryngol*, 2008, in press.
- Imai T, Takeda N, Ito M, Sekine K, Sato G, Nakamae K and Kubo T: Three dimensional analysis of benign paroxysmal positional nystagmus due to cupulolithiasis in posterior semicircular canal. *Acta Otolaryngol*, 2008, in press.
- 中上亜紀, 関根和教, 佐藤 豪, 武田憲昭: 回転性めまいで発症した若年性 Wallenberg syndromeの2症例. *Equilibrium Res* 67: 115-120, 2008.
- 佐藤 豪, 今井貴夫, 関根和則, 北村嘉章, 武田憲昭: 頸性めまいを訴えたBow Hunter's stroke例. *Equilibrium Res* 67: 301-306, 2008.
- Kitahara T, Doi K, Maekawa C, Kizawa K, Horii A, Kubo T, Kiyama H: Meniere's attacks occur in the inner ear with excessive vasopressin type-2 receptors. *J Neuroendocrinol*, 20:1295-1300, 2008.
- Kitahara T, Kubo T, Okumura S, Kitahara M: Effects of endolymphatic sac drainage with steroids for intractable Meniere's disease: A long-term follow-up and randomized controlled study. *Laryngoscope*, 118:854-861, 2008.
- Imai T, Takada N, Sato G, Sekine K, Ito M, Nakamae K, Kubo T: Changes in slow phase eye velocity and time constant of positional nystagmus at transform from cupulolithiasis to canalolithiasis. *Acta Otolaryngol*, 128:22-28, 2008.
- Imai T, Takeda N, Sato G, Sekine K, Ito M, Nakamae K, Kubo T.: Differential diagnosis of true and pseudo-bilateral benign positional nystagmus. *Acta Otolaryngol*, 128:151-158, 2008.
- Sato G, Uno A, Horii A, Umehara H, Kitamura Y, Sekine K, Tamura K, Fukui H, Takeda N: Effects of hypergravity on histamine H1 receptor mRNA expression in hypothalamus and brainstem of rats: implications for development of motion sickness. *Acta Otolaryngol*, 129:45-51, 2009.
- Maekawa C, Kitahara T, Horii A, Miyabe J, Kubo T: Vestibular type of Mondini anomalies with BPPV and Meniere's disease-like symptoms. *Auris Nasus Larynx*, 2009, in press.
- 堀井 新:めまいの発症機序を考える:不安障害/抑うつとの関与. *Equilibrium Res.*

67:245-251, 2008.

- 宮部淳二, 北原 紀, 堀井 新, 前川千絵, 木澤 薫, 久保 武:メニエール病に対するイソソルビド液状とゼリー状の治療効果と服薬コンプライアンスの比較検討. *Equilibrium Res*, 67:307-310, 2008.
 - 土井勝美:めまいの発症機序を考える:メニエール病の遺伝的素因. *Equilibrium Res*, 67:222-227, 2008.
 - Y Hirose, K Sugahara, T Mikuriya, M Hashimoto, H Shimogori, H Yamashita: Effect of water-soluble coenzyme Q10 noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Acta Oto-Laryngologica*, 128:1071-1076, 2008.
 - T Arai, K Sugahara, T Mikuriya, Y Miyauchi, Y Hirose, M Hashimoto, H Shimogori, H Yamashita: The Free Radical Scavenger Edaravone Protects Hair Cells against Aminoglycoside Toxicity. *THE BULLETIN OF THE YAMAGUCHI MEDICAL SCHOOL* 55(1-2):15-20, 2008.
 - T Mikuriya, K Sugahara, K Sugimoto, M Fujimoto, T Takemoto, M Hashimoto, Y Hirose, H Shimogori, N Hayashida, S Inouye, A Nakai, H Yamashita: Attenuation of progressive hearing loss in a model of age-related hearing loss by a heat shock protein inducer, geranylgeranylacetone. *Brain Res*, 1212:9-17, 2008.
 - H Orita, H Shimogori, H Yamashita: Unilateral intra-perilymphatic infusion of substance P enhances ipsilateral vestibulo-ocular reflex gains in the sinusoidal rotation test. *Neurosci Lett*, 449:207-210:2009.
2. 学会発表
- Watanabe Y, Fushiki H, Junicho M, Aso S: Vestibular Disorders in Sudden Sensorineural Hearing Loss: Prognostic Value of Initial ENG Findings for Progression to Ménière's Disease. 25th Bárány Society Meeting, 2008, 3, 31-4, 3, Kyoto.
 - Shojaku H, Watanabe Y, Tsubota M, Fujisaka M, Kobayashi K, Fushiki H, Yasumura S: Epidemiologic characteristics of definite Meniere's disease in Japan. 25th Bárány Society Meeting, 2008, 3, 31-4, 3, Kyoto.
 - Fushiki H, Watanabe Y: Clinical Course and Determination of Steroid Administration in the Acute Stage of Peripheral Vestibular Disorders: Predictive Value of Nystagmus-observation. 25th Bárány Society Meeting, 2008, 3, 31-4, 3, Kyoto.
 - 池園哲郎, 新藤 晋, 関根久遠, 松田 帆, 八木聰明: 難聴・めまいの原因診断と reporting standard (報告基準). 第109回日本耳鼻咽喉科学会, 2008, 5, 大阪.
 - 池園哲郎, 新藤 晋, 関根久遠, 松田 帆, 八木聰明: The clinical symptomatology of PLF and its Diversity. 第18回日本耳科学会, 2008, 10, 神戸.
 - 池園哲郎, 新藤 晋, 関口沙登美, 関根久遠, 松田 帆, 八木聰明: 迅速CTP検査法の開発外リンパ瘻術前診断をめざして. 第67回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.
 - 宮下元明, 櫻井 努, 古屋信彦, 池園哲郎: 外リンパ瘻症例の検討. 第18回日本耳科学会, 2008, 10, 神戸.
 - Ito J.: Stem cell Transplantation into Inner Ear. 2008 Conference on Cell Replacement in the Inner Ear. 2008, Jun 12-15, Bethesda, U. S. A.
 - Nakagawa T.: Inner Ear Drug Delivery System: From the Bench to the Clinic. The 25th Barany Society Meeting, 2008, April 2, Kyoto, Japan.
 - 田浦晶子, 中川隆之, 伊藤壽一: ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(TSA)による内耳への導入遺伝子発現効率の増強. 第18回日本耳科学会総会, 2008, 10, 16-18, 神戸.
 - 田浦晶子, 中川隆之, 伊藤壽一: Espin 遺伝子を用いた前庭有毛細胞の感覚毛再生への試み. 第67回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 29-31, 秋田.
 - Nishimura M, Kakigi A, Takeda T, Okada T, Murata Y, Ogawa Y.: Effects of Injected Gadolinium into the Middle Ear on the Stria Vascularis. 25th Barany Society Meeting, 2008, 31st March-3rd April, Kyoto, Japan.
 - 柿木章伸, 西岡利恵, 兵頭政光: メニエー

- ル病における血漿浸透圧と臨床経過について. 第 34 回中国四国地方部会連合会, 2008, 5, 31-6, 1, 米子.
- 西岡利恵, 柿本章伸, 兵頭政光: ラット血管条における水輸送蛋白 (アクアポリン) の局在. 第 34 回中国四国地方部会連合会. 2008, 5, 31-6, 1, 米子.
 - Nishimura M, Kakigi A, Takeda T, Takeda S, Nishioka R, Doi K.: Expression of aquaporins, vasopressin type2 receptor, and Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporters in the rat endolymphatic sac. 45th Inner Ear Biology Workshop, 2008, 9, 21-24, Ferrara, Italy.
 - Kakigi A, Nishimura M, Takeda T, Taguchi D, Nishioka R. Expression of aquaporin1, 3, and 4, NKCC1, and NKCC2 in the human endolymphatic sac. 45th Inner Ear Biology Workshop, 2008, 9, 21-24, Ferrara, Italy.
 - 柿本章伸, 西村将彦, 西岡利恵: メニエール病における血漿抗利尿ホルモン・血漿浸透圧・臨床経過について. 第 53 回日本聴覚医学会, 2008, 10, 2-3, 東京.
 - 柿本章伸, 西村将彦, 西岡利恵: ヒト内リンパ囊における NKCC の発現. 第 18 回日本耳科学会, 2008, 10, 16-18, 神戸.
 - 柿本章伸, 西村将彦, 西岡利恵: ラット前庭器におけるアクアポリンの発現について (第 1 法). 第 67 回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 29-31, 秋田.
 - 柿本章伸, 西岡利恵, 兵頭政光: デスマブレッション投与がモルモット前庭機能におよぼす影響. 日本耳鼻咽喉科学会第 34 回四国四県地方部会連合学会, 2008, 12, 7, 高知.
 - Suzuki M, Otsuka K, Inagaki T, Shimizu S, Konomi U, Hasegawa G, Kitajima N, Ogawa Y: Symposium: Positional and positioning vertigo. Morphological change of the cupula as a possible etiology of intractable BPPV. 25th Barany Society Meeting, 2008, 3, 京都.
 - Suzuki M: Key note lecture: Morphological change of the semicircular canal cupula and its involvement in BPPV etiology. 82th Collegium Otorhinolaryngologicum Amicitiae Sacrum Meeting, 2008, 8, ベルリン市.
 - Kawaguchi S, Hultcrantz M, Suzuki M: The German waltzing guinea pig, an animal model for clinical vestibular dysfunction. 25th Barany Society Meeting, 2008, 3, 京都.
 - Suzuki M, Hagiwara A, Ogawa Y, Yukawa K: Prototyped 3-D inner ear model replicated by adjusting CT thresholds. 25th Barany Society Meeting, 2008, 3, 京都.
 - 鈴木 衛, 湯川久美子, 萩原 晃, 小川恭生, 永井賀子: 中耳・内耳同時造型三次元モデル作成の試み. 第 18 回日本頭頸部外科学会, 2008, 1, 京都.
 - 北島尚治, 市村彰英, 大塚康司, 小川恭生, 清水重敬, 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 3 報). 第 67 回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.
 - 高橋克昌, 古屋信彦, Greg DeAngelis, Dora Angelaki: 前庭刺激と視覚刺激の頭頂連合野における感覚統合. 第 109 回日本耳鼻咽喉科学会, 2008, 5, 大阪.
 - 高橋克昌, 宮下元明, 岡宮智史, 斉藤彩子, 古屋信彦: 歩行中の電気刺激による回転感覚第 67 回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.
 - Ohtani M, Hosoda Y, Nonoda T, Takumida M: The effects of menopause on equilibrium disorder disease. XXV Barany Society Meeting. April 1, 2008, Kyoto.
 - Takumida M, Hirakawa K, Akagi N, Anniko M: Endolymphatic hydrops caused by treatment of aldosterone and/or lipopolysaccharide: A new animal model for Meniere's disease. XXV Barany Society Meeting. April 1, 2008, Kyoto.
 - 工田昌矢, 大谷真喜子, 東稔由加里: 高齢者の感音難聴に対する抗酸化剤の治療効果. 第 8 回日本抗加齢医学会総会, 2008, 6, 6, 東京.
 - 工田昌矢, 石橋卓弥, 平川勝洋: マウス内耳での TRPM、TRPA1 の発現. 第 17 回日本耳科学会, 2008, 10, 17, 神戸.
 - 工田昌矢, 平川勝洋: モデル動物からみたメニエール病の病態. 第 67 回日本めまい平

- 衡医学会, 2008, 10, 30, 秋田.
- Sekine K, Nakagawa H, Sato G, Imai T and Takeda N: Efficacy of postural restriction in treated patient with benign paroxysmal positional vertigo. 25th Barany Society Meeting, 2008, 4, Kyoto.
 - Imai T, Takeda N, Sekine K and Kubo T: Three dimensional analysis of various type of benign paroxysmal positional nystagmus. 25th Barany Society Meeting, 2008, 4, Kyoto.
 - Takeda N: Three-dimensional eye rotation axis analysis of benign paroxysmal positional nystagmus in patients with posterior canal type of BPPV. Collegium Oto-Rhino-Laryngologium Amicitiae Sacrum, 2008, 8, Berlin, Germany.
 - 今井貴夫, 武田憲昭, 関根和教, 佐藤 豪, 真貝佳代子, 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109回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2008, 5, 大阪.
 - 佐藤 豪, 武田憲昭, 関根和教: 当科における高齢発症メニエール病について. 第67回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.
 - 関根和教, 中川英幸, 今井貴夫, 佐藤 豪, 武田憲昭: アルコール性頭位眼振の3次元主軸解析. 第67回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.
 - 今井貴夫, 御堂義博, 関根和教, 佐藤 豪, 中前幸治, 武田憲昭: 新しい眼球運動解析システム. 第67回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.
 - 土井勝美, 大崎康宏, 久保 武: メニエール病および遅発性内リンパ水腫症例への両側鼓室内Gd注入MRI検査. 第67回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.
 - 北原 紘, 前川千絵, 木澤 薫, 堀井 新, 土井勝美: ストレスとメニエール病発作. 第67回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.
 - 土井勝美, 川島貴之, 大崎康宏, 久保 武: メニエール病症状を呈した内リンパ嚢原発奇形種の一例. 第18回日本耳科学会, 2008, 10, 神戸.
 - 御厨剛史, 菅原一真, 広瀬敬信, 下郡博明, 山下裕司: 老人性難聴モデルに対する熱ショック応答増強剤の保護効果の検討. 第109回日本耳鼻咽喉科学会, 2008, 5, 大阪.
 - 広瀬敬信, 菅原一真, 御厨剛史, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: DBA/2Jマウスの進行性難聴に対する水溶性コエンザイムQ10の効果. 第109回日本耳鼻咽喉科学会, 2008, 5, 大阪.
 - 下郡博明, 菅原一真, 宮内裕爾, 橋本 誠, 山下裕司: 前庭神経系の可塑性における前庭神経節細胞の役割. 第109回日本耳鼻咽喉科学会, 2008, 5, 大阪.
 - 折田浩志, 下郡博明, 御厨剛史, 橋本 誠, 菅原一真, 山下裕司: サブスタンスP内耳直接投与による一過性末梢前庭機能亢進モデルの機序に関する検討. 第109回日本耳鼻咽喉科学会, 2008, 5, 大阪.
 - 宮内裕爾, 菅原一真, 橋本 誠, 新井紹之, 下郡博明, 山下裕司: 有毛細胞死におけるミトコンドリアの役割. 第109回日本耳鼻咽喉科学会, 2008, 5, 大阪.
 - 広瀬敬信, 菅原一真, 御厨剛史, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: コエンザイムQ10の内耳保護効果に関する検討. 第53回日本聴覚医学会, 2008, 10, 東京.
 - 菅原一真, 御厨剛史, 橋本 誠, 広瀬敬信, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害に対するエングラボンの保護効果と機序. 第53回日本聴覚医学会, 2008, 10, 東京.
 - 広瀬敬信, 御厨剛史, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: 熱ショック転写因子の加齢性難聴への関わり. 第18回日本耳科学会, 2008, 10, 神戸.
 - 御厨剛史, 菅原一真, 広瀬敬信, 下郡博明, 山下裕司: マウス音響障害モデルの熱ショック応答の評価と系統間による誘導の違いの検討. 第18回日本耳科学会, 2008, 10, 神戸.
 - 菅原一真, 下郡博明, 宮内裕爾, 橋本 誠, 山下裕司: テブレノンによる前庭感覚細胞の保護効果. 第67回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.
 - 宮内裕爾, 菅原一真, 橋本 誠, 新井紹之, 下郡博明, 山下裕司: 有毛細胞死抑制におけるミトコンドリアの変化. 第67回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.
 - 橋本 誠, 池田卓生, 藤井博則, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: ImageJを用いたvideo-oculography (VOG)における定量的

評価の試み-第二報- . 第 67 回日本めまい
平衡医学会, 2008, 10, 秋田.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人日本医科大学・

三菱化学株式会社

発明者：池園哲郎、八木聰明、大森 彬

日本

特許番号：特許第4172777号

(平成20年8月22日)

出願番号：特願2003-182860

(平成15年6月26日)

中国

特許番号：ZL03815172.3

(登録2007年9月5日)

公告番号：CN100335502-C

(公告2007年9月5日)

出願番号：0815172.3

(出願2003年6月26日)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

メニエール病診断基準

(厚生労働省難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常調査研究班2008年)

メニエール病診断基準の改定について

現在のメニエール病診断基準は、1974年に厚生省特定疾患「メニエール病調査研究班」の発足当時に「メニエール病診断の手引き」として作成されたものである。その後、非定型的な症状を示す症例に対する疾患概念の変化、診断技術の進歩、米国における診断基準の策定などの状況を踏まえて班研究活動の一環として診断基準を改訂した。

改訂に当たっては、この基準が耳鼻咽喉科だけではなく内科、神経内科、脳外科などメニエール病の診療に関わる可能性のある医師にとって理解しやすいように配慮し、とくに、取り扱いが不明確であったメニエール病の非定型例について明確な基準を設定した。なお、本基準の改訂に当たっては、米国におけるAAO-HNS(1995)の診断基準との整合性を考慮しつつ、本邦独自の基準となるよう配慮した。

この基準は、2008年度本研究班の作業として完成をみたものであるが、諸方面の意見を参考にし、必要な修正を加える所存である。

メニエール病診断基準

I. メニエール病確実例

難聴、耳鳴、耳閉塞感などの聴覚症状を伴っためまい発作を反復する。

[解説]

メニエール病の病態は内リンパ水腫と考えられており、下記のような症状、所見の特徴を示す。

○めまいの特徴

- 1)めまいは一般に特別の誘因なく発生し、嘔気・嘔吐を伴うことが多く、持続時間は10分程度から数時間程度である。なお、めまいの持続時間は症例により様々であり、必ずしも一元的に規定できないが、数秒～数十秒程度の極めて短いめまいが主徴である場合、メニエール病は否定的である。
- 2)めまいの性状は回転性が多数であるが、浮動性の場合もある。
- 3)めまい発作時には水平回旋混合性眼振が観察されることが多い。
- 4)めまい・難聴以外の意識障害、複視、構音障害、嚥下障害、感覚障害、小脳症状、その他の中枢神経症状を伴うことはない。
- 5)めまい発作の回数は週数回の高頻度から年数回程度まで多様である。また、家庭、職場環境の変化、ストレスなどが発作回数に影響することが多い。

○聴覚症状の特徴

- 1)聴覚症状はめまい発作と同時、または発作前、後など発作に関連して増強し、めまいの軽減とともに軽快することが多い。
- 2)聴覚症状は難聴、耳鳴、耳閉塞感が主徴で、これらが単独、あるいは合併してめまいに随伴、消長する。また、強い音に対する過敏性を訴える例が少なくない。
- 3)難聴は感音難聴で、病期により閾値が変動する。また、補充現象性を示すことが多い。発症初期には低音域を中心とし可逆性であるが、経過年数の長期化とともに次第に中、高音域に及び、不

可逆性となることが多い。

- 4) 難聴は初期には一側性であるが、経過中に両側性(メニエール病の両側化)となる症例がある。この場合、両側化は発症後1～2年程度から始まり、経過年数の長期化とともに症例数が増加する。

○診断に当たっての注意事項

- 1) メニエール病の初回発作時には、めまいを伴った突発性難聴と鑑別ができない場合が多く、上記の特徴を示す発作の反復を確認後にメニエール病確実例と診断する。
- 2) メニエール病と同様の症状を呈する外リンパ瘻、内耳梅毒、聴神経腫瘍などの内耳・後迷路性疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性疾患など原因既知の疾患を除外する必要がある。
これらの疾患を除外するためには、十分な問診、神経学的検査、平衡機能検査、聴力検査、CT、MRIの画像検査などを含む専門的な臨床検査を行い、症例によっては経過観察が必要である。
- 3) 難聴の評価はメニエール病の診断、経過観察に重要である。感音難聴の確認、聴力変動の評価のために頻回の聴力検査が必要である。
- 4) グリセロール検査、蝸電図検査、フロセミド検査などの内リンパ水腫推定検査を行うことが推奨される。

II. メニエール病非定型例

下記の症候を示す症例は、内リンパ水腫の存在が強く疑われるのでメニエール病非定型例と診断する。

1. メニエール病非定型例(蝸牛型)

難聴、耳鳴、耳閉塞感などの聴覚症状の増悪、軽快を反復するがめまい発作を伴わない。

[解説]

- 1) 聴覚症状の特徴は、メニエール病確実例と同様である。
- 2) グリセロール検査、蝸電図検査などの内リンパ水腫推定検査を行うことが推奨される。
- 3) 除外診断に関する事項は、メニエール病確実例と同様である。
- 4) メニエール病非定型例(蝸牛型)は、病態の進行とともに確実例に移行する例が少なくないので、経過観察を慎重に行う必要がある。

2. メニエール病非定型例(前庭型)

メニエール病確実例に類似しためまい発作を反復する。一側または両側の難聴などの聴覚症状を合併している場合があるが、この聴覚症状は固定性でめまい発作に関連して変動することはない。

[解説]

- 1) この病型は内リンパ水腫以外の病態による反復性めまい症との鑑別が困難な場合が多い。めまい発作の反復の状況、めまいに関連して変動しない難聴などの聴覚症状を合併する症例ではその状態などを慎重に評価し、内リンパ水腫による反復性めまいの可能性が高いと判断された場合にメニエール病非定型例(前庭型)と診断すべきである。
- 2) 前項において難聴が高度化している場合に、めまいに随伴した聴覚症状の変化を患者が自覚しない場合がある。十分な問診と、必要であれば前庭系内リンパ水腫推定検査であるフロセミド試験を行うなどして診断を確実にする必要がある。
- 3) 除外診断に関する事項は、メニエール病確実例と同様である。
- 4) メニエール病非定型例(前庭型)の確実例に移行する症例は蝸牛型と異なって少ないとされている。この点からも、この型の診断は慎重に行うべきである。

メニエール病診断の手引(簡易版)

この簡易版は著述などの際に簡略に記載できるように、メニエール病診断基準の解説部分を省略したものである。簡易版を利用する場合は、必ず診断基準の全文を参照し、内容を十分理解する必要がある。

I. メニエール病確実例

難聴、耳鳴、耳閉塞感などの聴覚症状を伴っためまい発作を反復する

○診断に当たっての注意事項

メニエール病の初回発作時には、めまいを伴った突発性難聴と鑑別ができない場合が多いので、確定診断までに経過観察を要する場合がある。

II. メニエール病非定型例

下記の症候を示す症例をメニエール病非定型例と診断する。

1. メニエール病非定型例(蝸牛型)

聴覚症状の増悪、軽快を反復するがめまい発作を伴わない。

2. メニエール病非定型例(前庭型)

メニエール病確実例に類似しためまい発作を反復する。一側または両側の難聴などの聴覚症状を合併している場合があるが、この聴覚症状は固定性でめまい発作に関連して変動することはない。

○診断に当たっての注意事項

この病型は内リンパ水腫以外の病態による反復性めまい症との鑑別が困難な場合が多い。めまい発作の反復の状況を慎重に評価し、内リンパ水腫による反復性めまいの可能性が高いと判断された場合にメニエール病非定型例(前庭型)と診断すべきである。

○除外診断

メニエール病確実例、非定型例の診断に当たっては、メニエール病と同様の症状を呈する外リンパ瘻、内耳梅毒、聴神経腫瘍などの内耳・後迷路性疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性疾患など原因既知の疾患を除外する必要がある。