

## 参考資料

メニエール病診断の手引き（厚生省特定疾患 メニエール病調査研究班1974）

### 1) 回転性めまい発作を反復すること

#### 〔説明〕

- ・めまいは一般に特別の誘因なく発来し、嘔気・嘔吐を伴い、数分ないし数時間持続する。
- ・発作のなかには、「回転性」めまいでない場合もある。
- ・発作中は水平・回旋混合性の自発眼振をみることが多い。
- ・反復性の確認されぬ初発作では、めまいを伴う突発性難聴と十分鑑別されねばならない。

### 2) 耳鳴・難聴などの蝸牛症状が反復・消長すること。

#### 〔説明〕

- ・耳鳴・難聴の両方またはいずれかの変動に伴いめまい発作を来すことが多い。
- ・耳閉塞感や強い音に対する過敏性を訴える例も多い。
- ・聴力検査では、著明な中・低音部域値変動や音の大きさの補充現象陽性を呈することが多い。
- ・一耳罹患を原則とするが両耳の場合もみられる。

### 3) 1)、2)の症候を来す中枢神経疾患、ならびに原因既知の、めまい・難聴を主訴とする疾患が除外できる。

#### 〔説明〕

・これらの疾患を除外するためには、問診・一般神経学的検査・平衡機能検査・聴力検査などを含む専門的な臨床検査を行い、時には経過観察が必要な場合もある。

## 診断の基準

I. 確実例：1). 2). 3)の全条件を充たすもの

II. 疑い例：1)と3)、または2)と3)の条件を充たすもの

(注) 1). 2)の症候の原疾患として、十分に中耳炎・耳中毒・梅毒などの原因既知の疾患を除外しえなかったときは、これらの疾患名を併記することとする。

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

- 1) メニエール病・遅発性内リンパ水腫疫学調査
- 2) メニエール病の予後と血漿バゾプレッシン (AVP) 濃度の関連性に関する研究
- 3) 3T-MRIによる内リンパ水腫疾患の画像診断に関する研究
- 4) 難治性メニエール病に対する治療効果向上に関する研究

研究代表者 渡辺 行雄 富山大学教授

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

研究要旨

1. メニエール病の疫学的特徴を明らかにするために、新潟県内の特定地区調査、研究班所属による調査研究を行った。特定地区調査における調査は、これまで新潟県糸魚川市において調査が継続されてきたが、本年度は同県佐渡市を対象に加えた。本邦におけるメニエール病の有病率は、以前よりは人口10万人当たり約20とされていたが、最近の糸魚川市の調査では45程度である。今回の佐渡市では約34とこれより低値ではあるが、以前から言われていた値より高値であり、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。メニエール病の性差、発症年齢については女性優位、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。
2. メニエール病の予後と血漿バゾプレッシン (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。
3. 内リンパ水腫疾患の画像診断のために、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。
4. 難治性の内リンパ水腫疾患に対し、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。各治療法においては良好な効果が示された。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、欧米で使用されているが入手が困難なメニエット\*と比較して、治療が簡便で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。

A. 研究目的

1. メニエール病・遅発性内リンパ水腫の疫学的特徴を明らかにするために、a) 新潟県内の特定地区調査、b) 研究班所属による調査研究を行った。
2. メニエール病の予後と血漿バゾプレッシン (AVP) 濃度の関連性を検討した。
3. 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。
4. 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. メニエール病疫学調査の特定地区調査は比較的受診圏が限定されている新潟県糸魚川市と同県佐渡市を対象に、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、平成20年に新規発症した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4項目を調査した。さらに、遅発性内リンパ水腫症例についての基本的調査を行った。

2. メニエール病の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、聴力推移との関連性を評価した。

3. 両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、蝸牛および前庭の造影度の左右差を定量的に比較した。

4. 下記の1)~5)の各治療法で、難治性内リンパ水腫疾患に対する発作抑制効果の向上を検定するとともに、内リンパ水腫疾患治療での選択的前庭破壊、前庭神経炎後遺症としての難治性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、有酸素運動が本疾患治療に有効であることを説明して運動を推奨、実行させた。

2) メニエール病間歇期に、患者に循環器、腎臓系の異常がないことを確認し、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ピド(90~120ml/日)はメニエール病の発作予防薬として多用されているが、本薬のみで治療効果が上がらない症例に対し、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。通常の刺激装置(メニエット®)では鼓膜換気チューブ挿入とともに、陽圧刺激を行うが、本装置では陰陽圧または陽圧刺激でチューブ挿入は行わない。

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) 加重負荷、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>

鼓膜マッサージ機は薬事法承認の医療機器ではあるが、本研究でのメニエール病・遅発性内リンパ水腫に対しては適応外であるため、使用に当たって本学倫理委員会の承認を得るとともに、使用症例についてはその旨を説明した。また、平衡訓練については、患者に必要性和効果について十分な説明を行い、同意

を得た上で施行した。

## C. 研究結果

### 1. 疫学調査結果

平成20年特定地区のメニエール病有病率(対人口10万人)、罹患率(同)は、新潟県糸魚川市で各々48.3、6.0、佐渡市では34.5、4.5と推定された。糸魚川市の結果は、初回調査(平成6年:21)に対し倍増しているが、ここ数年では大きな変化がみられなかった。なお、佐渡市は今回が初回調査である。性差は女性の割合が糸魚川市88%、佐渡市60%と女性優位を示していた。基準人口により補正した65才以上の新規発症患者は、糸魚川市31.8%、佐渡市で40.0%で高齢発症患者の増加傾向を示した。

班員所属施設11施設より、平成20年新規発症メニエール病確実例248例が集計された。内訳は、男性83人(33.5%)、女性165人(66.5%)であり、平成13年、16年、17~19年調査と同様に女性優位であった。発症年齢では、30~40才台をピークとする一峰性分布を示し、60才以上の高齢新規発症患者は19.5%であった。

班員所属11施設より、平成20年に受診した遅発性内リンパ水腫41例が集計された。同側型41人(55.4%)、対側型33人(44.6%)で、めまいのない対側型は6人(14.3%)であった。

2. メニエール病群のめまい発作期における血漿AVPは平均4.8pg/mlで、メニエール以外の末梢性めまい症例めまい期(平均1.9pg/ml)に比べて有意に高値を示した。メニエール病間歇期の血漿AVP値は末梢性めまい発作期と有意差を認めなかった。血漿浸透圧および血漿Na濃度は各群間での有意差がなかった。メニエール病めまい発作期の血漿AVPが4.8pg/ml以上の症例では、観察期間中(2年間)に、1、2kHzにおける有意の閾値上昇を認めた。また、めまい発作期の血漿AVPが高い症例で、保存的治療に抵抗性を示す傾向が認められた。

3. 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。治療により内リンパ水腫所見の減少が定量的に判定可能であった。

#### 4. 難治性内リンパ水腫疾患に対する治療効果向上に関する研究

1) 平成20年10月に有酸素運動により加療を行い6ヶ月以上経過を観察できたメニエール病47例の治療成績を集計した。めまい発作の頻度を消失、ほとんどない、ときにある、しばしばあるの4段階に分類して評価すると、消失61.7%、ほとんどない31.9%で計93.6%に達した。一方、聴力は38.3%、聴力不変53.2%、聴力悪化8.5%であった。

2) メニエール病58例に対して水分摂取療法を施行、2年以上の経過観察した結果、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) イソソルビドと抗めまい薬等の併用で発作抑制が困難であった内リンパ水腫疾患にこの治療を施行、このうち、3ヶ月以上経過を観察できた10例に対するめまい発作抑制効果を日本めまい平衡医学会の治療効果判定基準案に準じて判定した。著明改善(めまい係数0)1例、改善(めまい係数1-40)8例、軽度改善(めまい係数41-80)1例であった。耳鳴・耳閉感は消失2例、改善4例、不変4例、難聴は(評価可能5例)、不変3例、悪化2例であった。なお、本治療では治療効果が発現しない場合長期の経過観察ができない。この点を考慮した全体の有効率は70~80%と推定される。

4) 平成20年4月から21年1月までの間に、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8症例に対して、鼓膜マッサージ機による陰陽圧中耳加圧治療を行った。使用期間が短期間で評価不能1例を除いた評価可能症例7例中、著明改善(評価:前項と同じ)1例、改善6例で、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治療効果発現が確認された。

5) 前庭障害後遺症としての体平衡障害に対する平衡訓練法を検討した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・訓練を行った。立ち方・姿勢指導では、対象8例中著効1、有効2、無効4、不明1、加重負荷では、対象7例中著効3、有効3、無効1、視運動刺激では対象4例中著効1、有効1、無効1、不明2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. 特定地区調査における疫学調査はメニエール病の有病率の推定を主目的としたもので、従来、新潟県糸魚川市において調査が継続されてきたが、本年度は新たに同県佐渡市を対象に加えた。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、私達が糸魚川市で行った調査では45程度との結果が示されている。佐渡市における結果は34とこれより低値ではあるが、以前から言われていた値より高値であり、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。メニエール病の性差、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。

2. メニエール病の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みとめられ、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。

3. 両側鼓室内ガドリニウム注入による3T-MRI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った。さらに、今回の結果では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、今後の応用が期待された。

4. メニエール病治療の最大の問題点は、保存的治療によるめまい発作制御が不良で短期間に多数回の発作を反復し、社会生活上重大な支障のある症例への対策である。これらは内リンパ嚢解放手術、選択的前庭機能破壊の適応となるが、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ール病\*と比較して、治療が簡便で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。
2. メニエール病の予後と血漿バゾプレッシン(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。
3. 内リンパ水腫疾患の画像診断のために、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。
4. 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発展が期待された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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.

- 浅井正嗣：小児良性発作性めまい. *小児内科*, 40(5) : 834-835, 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.
- ### 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.
  - Takakura H, Shojaku H, Kobayashi T, Umeno K, Nishijo H and Watanabe Y: Cortical Response to Right Caloric Stimulation Detected by Functional Near Infrared Spectroscopy (fNIRS). 25th Barany Society Meeting, 2008, 3, 31-4, 3, Kyoto.
  - Tsubota M, Shojaku H, Hori E, Fujisaka M, Hayashi N, Kurimoto M, Hatakeyama N, Yamazaki M, Nishijo H, Ono T, Yamamoto H, Watanabe Y :Effects of vestibular nerve section on sound-evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscle of monkeys. 25th Bárány Society Meeting, 2008, 3, 31-4, 3, Kyoto.

G. 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

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。また COCH 遺伝子の蛋白産物である Cochlin は多くの特徴を有するユニークな蛋白であることが知られている。

Cochlin アイソフォームの一つ、CTP (Cochlin-tomoprotein) を外リンパ瘻診断マーカーとした新たな外リンパ瘻診断法（CTP 検出法）を利用して、中耳外傷症例における外傷性外リンパ瘻の検討を行った。その結果、外傷性外リンパ瘻は従来考えられているより高い頻度の疾患であること、外リンパ漏出があっても明らかかな内耳障害を呈さない症例があること、長期間外リンパの漏出が持続する慢性外リンパ瘻症例が存在することなど、新たな知見が多く得られた。北米では慢性外リンパ瘻がメニエール病の鑑別診断として重要であることが以前より強調されている。

ガッシャー噴出液を経時的に CTP 検査したところ強陽性から徐々に陰性化した。はじめの噴出液は外リンパ液であり、その後に脳脊髄液が流入するという説の正当性を示唆する結果だった。モルモットの外リンパ液と脳脊髄液を CTP 検査することにより、両者における CTP 発現がヒトと異なっており、種差があることが証明された。

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、cochlin のアイソフォームの一つ CTP (cochlin-tomoprotein) が外リンパ特異的蛋白であることを利用した、外リンパ瘻診断法（CTP 検出法）を用いて外傷性外リンパ瘻の臨床像を明らかにし、従来考えられていた外リンパ瘻の臨床像との差異を知ること

目的とした研究を行った。

また内・外リンパ液の産生・吸収メカニズムの解明を目的として、脳脊髄液ガッシャー噴出液を経時的に回収し、CTP 検査を施行したところ、非常に興味深い知見が得られたので、動物実験の結果と合わせて報告する。

## B. 研究方法

### 1. 中耳外傷における外傷性外リンパ瘻症例の検討

平成 17 年 1 月から平成 20 年 12 月までの 4 年間に外リンパ瘻を疑い、CTP 検出法を行った経外耳道性中耳外傷の 18 症例について検討を行った（表 1）。今回は、より客観的な外リンパ瘻診断を目的とするため、症例を当科のみに限定せず、他施設から検査依頼のあった中耳外傷症例 4 例も合わせて検討を行っ



た。

## 2. ガッシャー噴出液とモルモット外リンパと脳脊髄液の生化学的解析

その1:両側高度難聴を呈したB0症候群の1例に対し、人工内耳手術を施行した際、蝸牛開窓時にガッシャーが生じた。このガッシャー噴出液を経時的に回収し、抗CTP抗体を用いたウェスタブロットにより解析した。

その2:モルモットの髄液、ならびに正円窓開窓後経時的に採取した外リンパを抗CTP抗体を用いたウェスタブロットにより解析した。

## C. 研究結果

### 1. 中耳外傷における外傷性外リンパ瘻症例の検討

中耳外傷で外リンパ瘻が疑われた18例中、CTP陽性の症例は9例(50%)であった。これは2008年のめまい平衡医学会総会で当科の松田が報告した特発性外リンパ瘻を疑い、CTP検査を行った88例のうちのCTP陽性例8例(約9%)と比較して高率であった。

受傷機転別に分類して陽性例をみると、直達外力14例中、64%にあたる9例でCTP陽性であった。一方、介達外力4症例中、陽性例は存在しなかった。

直達外力症例におけるCTP陽性例と陰性例の治療前の平均骨導閾値を比較すると、陽性例(n=9)の平均値27.9dBに対し、陰性例(n=5)の平均値は32.7dBと明らかな差は認めなかった。

### 2. ガッシャー噴出液の生化学的解析

その1:ガッシャー噴出液をCTP検査したところ、噴出直後の液体は強陽性を示し、その後徐々にシグナルは減ってゆき、噴出後3分30秒まで陽性、その後は陰性となった。噴出後3分30秒までに回収した噴出液は10cc以上であった。

その2:モルモットの外リンパでは、ヒトCTPの分子量付近(16kD)を中心に18, 16, 14kDaの3本のバンドが認められた。18, 16kDaのバンドは外リンパにのみ存在し、徐々に消失、

最終的には14kDのバンドのみとなった。一方、モルモットの髄液では、14kDのバンドのみ確認した。ヒトではCTPは16kDaの種類の蛋白として発現し、ヒト以外のほ乳類では、ウシ、ブタ、モルモット、ラットでこのように複数のCTPアイソフォームが確認されている。

## D. 考察

1. 従来の外リンパ瘻診断は、確定診断する方法が無かったために主観的であった。その結果、外リンパ瘻自体を否定する意見と肯定する意見を持つ施設において、外リンパ瘻の診断率には大きなばらつきが生じている。CTP検出法は外リンパに特異的に含まれる蛋白質CTP (cochlin-tomoprotein) を中耳内で検出することにより、外リンパ瘻を客観的に確定診断する新しい外リンパ瘻診断法である。このCTP検出法を用いた中耳外傷症例を検討した結果、いくつかの新知見が得られた。以下にまとめると、特に直達外力が後上象限に加わった症例では高頻度に外リンパ瘻が生じる。めまいや骨導閾値上昇など明らかな内耳障害の所見を呈さない症例が存在する。受傷後長期間めまいが持続する症例では、数ヶ月経過していても外リンパの漏出が続いていることがあるなどである。今回の結果から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。

2. 脳脊髄液ガッシャーの原因については未だはっきりしていない。正常な内耳では外リンパ腔と脳脊髄液は内耳道と蝸牛小管という二つのルートで交通しており、ガッシャーが起こるときは、内耳道を経由する経路の疎通性が異常に高まるためにおこるのではないかと考えられている。

外リンパ腔と脳脊髄液腔は内耳道と蝸牛小管という二つのルートで交通する可能性が示唆されてきた。齧歯類とは異なり、ヒトでは蝸牛小管はほとんど疎通性が無く、一脳脊髄液は内耳道の底部にある蝸牛節状野からperineural・perivascular spaceを伝わり、蝸牛軸の微小な骨性経路を介して外リンパ腔と交通することが解剖学的に示されている。ガッシャー症例では、蝸牛節状野の欠損、菲

薄化により内耳道を經由する経路の疎通性が異常に高まっていると考えられている。同じ個体から経時的に採取したガッシャー噴出液のCTP検査結果から、両者が異なるコンパートメントに存在する蛋白生化学的に異なる液体であることがさらに明確になった。

B0症候群による内耳奇形で生じた本症例のガッシャーでは、開窓により内耳・脳脊髄圧平衡が破綻し菲薄化した内耳道底を經由して脳脊髄液が内耳に流入するとする説を支持する解析結果であった。

モルモットでは、外リンパ液と脳脊髄液は蛋白解析上異なるものであること、さらに種により異なるCochlinアイソフォーム発現パターンを呈することが示された。

## 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。脳脊髄液ガッシャーの解析は、内耳液の産生吸収のメカニズム、ひいては内リンパ水腫の形成のメカニズムについても重要な示唆をあたえるものと思われた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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.
- 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.

- 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.
- ### 2. 学会発表
- 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.
  - 杉崎一樹, 池園哲郎, 登坂亜希子, 新藤 晋: B0症候群に人工内耳埋込み術を行い、gusherを認めた1症例. 第18回日本耳科学会, 2008, 10, 神戸.
  - 新藤 晋, 池園哲郎, 関根久遠, 杉崎一樹, 登坂亜希子, 八木聰明: 生後ラット内耳発達過程の外リンパにおけるcochlin発現の検討. 第18回日本耳科学会, 2008, 10, 神戸.
  - 松田 帆, 池園哲郎, 新藤 晋, 関根久遠, 八木聰明: CTP検査法で診断したいわゆる突発性外リンパ瘻症例. 第67回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.
  - 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.

- ・三好正人, 小川徹也, 谷川 徹, 稲福 繁, 池園哲郎: CTP が有力なマーカーになると考えられた特発性外リンパ瘻の 1 症例. 第 18 回日本耳科学会, 2008, 10, 神戸.

## G. 知的財産権の出願状況

### 1. 特許

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)



## 研究要旨

末梢前庭障害に対する機能的再生において有毛細胞の再生は重要な課題の一つである。中でも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。そこで今回我々は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。カチオン化プルランは安全であり幹細胞での導入効率も高いことが証明されている。我々の研究でもマウス前庭耳石器にてカチオン化プルランにより遺伝子を導入することが可能であった。また感覚毛の成長維持に必要な Espin 遺伝子をゲンタマイシンにて障害後の前庭耳石器に過剰発現させると新たに感覚毛様構造を認めることが出来、感覚毛の再生に有効であると考えられた。

### A. 研究目的

末梢前庭障害に対する機能的再生において有毛細胞の再生は重要な課題の一つである。中でも遺伝子治療は有望な治療法の一つであり、今回我々はバイオマテリアル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。また Actin bundling protein の一種で感覚毛の成長維持に必要な Espin 遺伝子をアデノウイルスにて過剰発現させ、その効果についても検討した。

### B. 研究方法

マウス (P1-2) 前庭耳石器を摘出し、カチオン化プルランと遺伝子を基材に固定し、その上で耳石器を培養した (リバーストランスフェクション法)。培養後 1-7 日後まで観察し、GFP 陽性細胞を計測した。さらに BrdU についても検討した。また前庭耳石器をゲンタマイシン (1mM2day) 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。さらに Notch inhibitor である  $\gamma$  セクレターゼインヒビター (DAPT: 30 $\mu$ M) を前処置し、その効果も検討した。

### C. 研究結果

カチオン化プルランを用いた場合でも前庭耳石器に 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。時間経過としては培養後 3 日目でピークに達し、一週間後でも同様であり、一組織辺りの感染細胞数の平均は 7 個であった。Atoh1 遺伝子も導入可能であった。障害後の前庭耳石器に 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出来た。DAPT の前処置にてさらに多くの感覚毛様構造を認めることが出来た。

### D. 考察

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る。

### E. 結論

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る。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・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，伊藤壽一：第1章 治療を目的とした細胞治療 3) 胚性幹細胞 5) 聴神経遺伝子医学MOOK別冊 進み続ける細胞移植治療の実際 下巻 細胞移植治療の現状とその周辺環境。メディカル ドゥ，大阪，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。

### 2. 学会発表

- ・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.
- ・伊藤壽一：生体組織工学・幹細胞をベースとした耳鼻科領域の再生誘導治療。KRP再生医療講座「再生医療の全体像を見わたせるわかりやすい解説講座」。2008, 12, 京都。
- ・Nakagawa T.：Inner Ear Drug Delivery System: From the Bench to the Clinic. The 25th Barany Society Meeting, 2008, April 2, Kyoto, Japan.
- ・中川隆之：薬物の経正円窓投与 シンポジウム：内耳疾患の治療をめざして—基礎研究の最前線，第109回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，2008，5，16，大阪。
- ・小野和也：バイオマテリアルを用いた遺伝子導入。第27回聴覚生理研究会，2008，10，16，神戸。
- ・Akiko Taura, Taura K, Pak K, Chavez E, Ryan AF Histone Deacetylase Inhibitor Enhances Adenoviral Gene Expression in the inner ear The 31st Midwinter Meeting of Association for Research in Otolaryngology, 2008, Feb 6-21, Phoenix, AZ, USA.
- ・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。

## G. 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

メニエール病はめまい・難聴・耳鳴りを繰り返す疾患であり、その病理組織学的特徴は内リンパ水腫である。内リンパ水腫は内耳の水代謝の破綻と捉えることができる。近年、内耳水代謝には抗利尿ホルモン（ADH）—アкваポリン2（AQP2）系の関与を示唆する報告がなされている。また内耳にはAQP2以外のAQPが存在することも報告されている。しかしながら、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AQPの分布に関して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、これまでにあまり行われていなかった内リンパ水腫における前庭機能障害と前庭におけるAQPの分布について検討した。

### 研究1

有色モルモットを用い、抗利尿ホルモンV2作動薬であるデスマプレッシンの皮下注と内リンパ囊・管閉塞術をあわせることにより前庭機能障害と著明な内リンパ水腫を認めた。これらの結果から、めまい発作発現機序として、内リンパ囊の機能不全にADHの異常高値が加わり、めまいが誘発されていると考えられた。

### 研究2

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の蛋白発現を認めた。前庭器においてもAQPを認めたことは、前庭器でも内耳液の恒常性を維持するための機構が働いていると考えられる。特に、AQP2の発現を認めたことは、抗利尿ホルモンによってAQP2の発現は制御されているので、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が推察される。

これらの研究からADH-AQP2系は前庭にも存在する可能性が高まり、ADHによりめまい発作が誘発されることが示唆された。

## A. 研究目的

近年、内耳水代謝には抗利尿ホルモン（ADH）—アкваポリン2（AQP2）系の関与を示唆する報告がなされている。また内耳にはAQP2以外のAQPが存在することも報告されている。しかしながら、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AQPの分布に関して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、これまでにあまり行われていなかった内リンパ水腫における前庭機能障害と前庭におけるAQPの分布について検討した。

## B. 研究方法

### 研究1

有色モルモットを用い、抗利尿ホルモンV2作動薬であるデスマプレッシンの皮下注と内リンパ囊・管閉塞術をあわせることにより内リンパ水腫動物を作成する。この内リンパ水

腫動物の前庭機能と組織学的変化を観察する。

### 研究2

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の蛋白発現を観察する。

（倫理面への配慮）

本研究は、高知大学動物実験管理規則第6条の規定に基づき実験の申請を行い、実験を行うことを承認されて行われた。

## C. 研究結果

### 研究1

前庭機能障害としての自発眼振を認めた。また組織学的には、著明な内リンパ水腫を認めた。

### 研究2

前庭および半規管膨大部にAQP1とAQP2の蛋白発現を認めた。



## D. 考察

研究1の結果から、内リンパ管・囊閉塞術後にデスマプレッシンを投与することによって全例自発眼振を認めた。このことは、内リンパ囊の機能不全に抗利尿ホルモンが上昇するとメニエール病の発作が誘発されることを支持する結果であった。実際、メニエール病患者の内リンパ囊は正常と比べ小さく、機能不全があると考えられている。さらに、メニエール病患者の血漿ADHは異常高値を示しており、めまい発作時にさらに上昇していることが報告されている。本モデル動物は、これらのメニエール病の臨床像ときわめて類似していると考えられる。

水チャネル(AQP)特にAQP2は、抗利尿ホルモンによりその発現を制御され、腎臓においては水の再吸収に関与していることがわかっている。また、AQP1も腎において水代謝に深く関与していることがわかっている。蝸牛においてもAQP1、AQP2が血管条に存在することが認められている。研究2の結果から、前庭および半規管においてもAQP1とAQP2蛋白の発現が見られたことは、蝸牛と同様に前庭と半規管膨大部も水代謝に関与していることを示唆する結果と考える。

## E. 結論

めまい発作発現機序として、内リンパ囊の機能不全に抗利尿ホルモンの異常高値が加わり、めまいが誘発されていると考えられた。本モデル動物は、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る。

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る。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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.

### 2. 学会発表

- Nishimura M, Kakigi A, Takeda T, Okada T, Murata Y, Ogawa Y.: Effects of Injected Gadolinium into the Middle Ear on the Stria Vascularis. 25<sup>th</sup> Barany Society Meeting, 2008, 31<sup>st</sup> March-3<sup>rd</sup> April, Kyoto, Japan.
- 柿本章伸、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<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporters in the rat endolymphatic sac. 45<sup>th</sup> 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. 45<sup>th</sup> 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

覚医学会学術講演会, 2008, 10, 2-3, 東京. なし

- ・西村将彦, 柿本章伸, 西岡利恵, 土井勝美, 竹田泰三: ラット内リンパ囊における AQP サブタイプ・V2-R・NKCC サブタイプの発現について, 第 18 回日本耳科学会学術講演会, 2008, 10, 16-18, 神戸.
- ・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 回日本耳科学会学術講演会, 2008, 10, 16-18, 神戸.
- ・西岡利恵, 柿本章伸, 西村将彦: . ラット内耳血管条における水チャネルの局在. 第 18 回日本耳科学会学術講演会, 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 回日めまい平衡医学会総会学術講演会, 2008, 10, 29-31, 秋田.
- ・西村将彦, 柿本章伸, 土井勝美, 竹田泰三: Vasopressin 投与によるラット血管条の形態変化について (第 2 報). 第 67 回日めまい平衡医学会総会学術講演会, 2008, 10, 29-31, 秋田.
- ・柿本章伸, 西岡利恵, 兵頭政光: デスモプレッシ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.

#### G. 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

## 研究要旨

めまい・平衡障害患者の治療を行う上で、急性期はめまいに随伴する嘔気、嘔吐等に対する対症療法が主体となる。一方、亜急性期、慢性期は理学療法の一つである前庭リハビリテーションが主体となる。現在、一側前庭機能障害例に対して行われている前庭リハビリテーションは、視覚入力を積極的に活用して前庭代償を促進することを目的としている。視覚系は加齢とともに劣化することより、高齢者においては治療効果に限界が生じる可能性がある。また視覚障害も同時に有する患者に対しては、前庭リハビリテーションの適用自体が不可能となる。本研究では、視覚入力以外の感覚入力を積極的に利用した前庭リハビリテーション法を開発することを目的に、体性感覚入力（半規管一眼反射）の可塑性に及ぼす影響について検討を加えた。体性感覚の刺激には、我々が独自に開発した、電磁式の体性感覚刺激装置を用いた。この装置は、被験者の上腕外側に“コの字型”アームの先に設置した圧力子を軽く接触させた後、これ全体を電磁石の力で被験者の両肩方向に動かし、上腕外側に交互に疼痛を与えない程度の圧刺激を、回転椅子の動きに同期して加えることが可能である。

体性感覚同方向および逆方向に40分間刺激を加えながら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。体性感覚入力（半規管一眼反射）の可塑性に影響を与える可能性が示された。これまでの視覚入力を主体とした運動療法に加え、体性感覚など他の感覚入力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た。

## A. 研究目的

めまい・平衡障害患者の治療を行う上で、急性期はめまいに随伴する嘔気、嘔吐等に対する対症療法が主体となる。一方、亜急性期、慢性期は理学療法の一つである前庭リハビリテーションが主体となる。現在、一側前庭機能障害例に対して行われている前庭リハビリテーションは、視覚入力を積極的に活用して前庭代償を促進することを目的としている。視覚系は加齢とともに劣化することより、高齢者においては治療効果に限界が生じる可能性がある。また視覚障害も同時に有する患者に対しては、前庭リハビリテーションの適用自体が不可能となる。本研究では、視覚入力以外の感覚入力を積極的に利用した前庭リハビリテーション法を開発することを目的に、体性感覚入力（半規管一眼反射）の可塑性に及ぼす影響について検討を加えた。

## B. 研究方法

年齢19歳から42歳（平均29.1歳）の健康被験者8名（男性7名、女性1名）を対象とした。被験者を回転椅子に座らせた後、5点式シート

ベルトを用いて体幹を回転椅子に固定した。頭部はヘッドバンドを用いて、回転椅子のヘッドレストに固定した。回転刺激の刺激様式は振り様、周波数は0.32 Hz、最大角速度は60度/秒で行った。体性感覚の刺激には、我々が独自に開発した、電磁式の体性感覚刺激装置を用いた。この装置は、被験者の上腕外側に“コの字型”アームの先に設置した圧力子を軽く接触させた後、これ全体を電磁石の力で被験者の両肩方向に動かし、上腕外側に交互に疼痛を与えない程度の圧刺激を、回転椅子の動きに同期して加えることが可能である。本装置が被験者に疼痛や不快感などを与えないこと、安全性を確認したうえで実験に用いた。目前30 cmの位置に置いたパネル状に上下左右方向にそれぞれ視角10度の位置を示す赤色のドットを注視させて、較正を行った。次に回転刺激を加えて、“刺激前”の半規管一眼反射の利得を求めた。その後、①体性感覚同方向刺激、②体性感覚逆方向刺激、の2つの条件下で回転刺激を40分間加えた。それぞれの刺激終了直後、最小限度の明度のもとで再度較正を行った後、回転刺激を加えて、“刺激後”



の半規管一眼反射の利得を求めた。

#### ① 体性感覚同方向刺激

被験者4名を対象とした(男性3名、女性1名、平均年齢22歳)。暗所開眼下で、回転椅子が被験者に対して右回りの際は右上腕部外側部に圧刺激を回転中、連続して加えた。

#### ② 体性感覚逆方向刺激

被験者4名を対象とした(男性4名、平均年齢28.5歳)。暗所開眼下で、回転椅子が被験者に対して右回りの際は左上腕部外側部に圧刺激を、左回りの際は右上腕部外側に圧刺激を回転中、連続して加えた。

(倫理面への配慮)

実験に先立ち、全ての被験者には実験内容について十分に説明を行い、文書による承諾を得た上で実験を施行した。本研究は聖マリアンナ医科大学倫理規程審査委員会の承認を得て行なわれた(承認番号1147)。

### C. 研究結果

体性感覚刺激を回転方向と同方向に連続して40分間、体性感覚刺激を加えると、半規管一眼反射の利得は有意な低下を示した( $p=0.04$ )。また体性感覚刺激を回転方向と逆方向に連続して40分間、体性感覚刺激を加えても、半規管一眼反射の利得は有意な低下を示した( $p=0.26$ )。(Wilcoxonの符号順位検定)

### D. 考察

体性感覚刺激が前庭一眼反射に影響を及ぼすことは古くより知られている。1998年にアメリカ航空宇宙局(NASA)が行ったニューロラブ計画では、前庭系に関する様々な実験が行われた。スペースシャトル・コロンビア号に偏中心性回転刺激装置(Eccentric Rotator)を搭載し、被験者の両耳方向および体幹長軸方向に直線加速度を付加した際の傾斜感覚および眼球運動について検討を加えた。微小重力環境下で直線加速度を付加した場合、回転刺激中は遠心力により生じた直線加速度のみとなるので傾斜感覚は生じず、両耳方向および体幹長軸方向に、体全体が動きつづける移動感覚が生じるはずであった。ところが4名の被験者全員が、移動感覚ではなく、地上と同様、傾斜感覚を自覚した。偏中心回転刺激中、被験者の背面や体幹側部に加わる、回転椅子との“ずれ”により生ずる体性感覚刺激が、速度蓄積機構(Velocity Storage

Mechanism: VSM)に入力され、空間識を形成している可能性が示唆された。今回我々は、体性感覚刺激が半規管一眼反射の利得におよぼす影響について検討を加えた。体性感覚刺激を40分間加えながら回転刺激を加えると、体性感覚刺激の方向が回転椅子の回転方向に対して同方向でも逆方向でも利得の有意な低下を認めた。今回我々が用いた体性感覚刺激は、回転椅子によって付加される刺激は回転加速度であるのに対して、体幹(両肩)横方向の直線加速度に相当する刺激となるので、回転刺激による半規管一眼反射に対しては、非合目的な感覚情報として脳内で処理された結果、これを抑制する方向に可塑的变化が生じた可能性が示唆される。逆転プリズムやレンズを用いて視覚入力を変化させた状態で、ある一定時間、前庭刺激(視覚-前庭矛盾刺激)を加えると、半規管一眼反射の利得および位相が変化することが知られている。この現象は半規管一眼反射の適応現象と呼ばれている。Melvill Jonesらは、ネコに逆転プリズムを装着して、長時間にわたって視覚-前庭矛盾刺激を加えると、半規管一眼反射の利得は徐々に低下し、ついには眼振方向が逆転すると報告している。人においても同様に逆転プリズム、レンズ装着により半規管一眼反射の利得および位相が変化することが知られている。この現象の発現にはVSMが関与している。今回の研究により、体性感覚入力が半規管一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、体性感覚など他の感覚入力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る。

### E. 結論

半規管一眼反射の可塑性に、体性感覚入力が与える影響について検討を加えた。被験者の上腕部に圧刺激を交互に与えながら40分間連続して振子様回転刺激を加えると、半規管一眼反射の利得は刺激前に比し、有意に低下した。体性感覚入力が半規管一眼反射の可塑性に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、体性感覚など他の感覚入力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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・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一眼反射に及ぼす影響. Equil Res 68:28-33, 2009.

### 2. 学会発表

- ・三上公志, 鈴木一輝, 肥塚 泉: 体性感覚が半規管眼反射に及ぼす影響の検討. 第109回日本めまい平衡医学会, 2008, 10, 秋田.

## G. 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

特になし

## 研究要旨

難治性良性発作性頭位めまい症（BPPV）症例に対して施行した半規管遮断術が無効であった事実から、クブラの形態変化が前庭障害の一つとして起こるか否かについて実験を行った。両生類内耳にゲンタマイシンを注入したところ、短期間でクブラが収縮し、膨大部壁との間に間隙が生じるなどの変化が起こった。このようなクブラの変化が難治性のクブラ結石症や半規管遮断術無効、さらにVOR利得や反応遅延によるふらつきの原因になることが推測された。また、内リンパ水腫時にも膨大部壁の進展によって同様の変化が起こることが考えられた。音刺激による散瞳反応は音響性瞳孔反応と呼ばれ、聴覚刺激が脳幹網様体系を賦活化し大脳皮質やE-W核、視床下部へ波及すると推定されているが明らかな起序は判っていない。我々は音響刺激に対する瞳孔径変化のコンピューター解析システムを開発し、末梢性めまい症例について検討した。メニエール病と前庭神経炎症例において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。前庭神経炎、メニエール病ともに病期の経過につれて患側/健側PI比が改善した。また、メニエール病発作期のPI比は前庭神経炎より大きかった。以上から、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。

## A. 研究目的

### 1. クブラの変化による前庭器病態

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。感覚細胞を刺激する付属器としてのクブラの形態異常による前庭障害の病態を明らかにする。

### 2. 瞳孔反応を用いた前庭自律神経反射

前庭自律神経反射として音響性瞳孔反応を用い、前庭神経炎とメニエール病における自律神経反射を計測し、診断や経過判定における有用性を検討する。

## B. 研究方法

### 1. クブラの変化による前庭器病態

ウシガエル外リンパ腔内にゲンタマイシン（GM）を注入し、3日、1週、2週後にクブラと後半規管感覚細胞の変化を観察した。クブラは墨汁で染色したのち、実体顕微鏡で観察し、感覚細胞は走査電顕を使用した。クブラの障害程度と感覚細胞の障害程度をそれぞれ4段階に分け比較した。なお、実験は東京医科大学動物実験倫理規定を遵守した。

### 2. 瞳孔反応を用いた前庭自律神経反射

対象は平成19年5月から平成21年1月までに東京医科大学耳鼻咽喉科を受診したメニエール病21例と前庭神経炎11例である。対照は健康人9名である。測定は急性発作後可及的早急に行い、これを急性発作期とした。また、めまい消失後2か月以降に改善期（寛解期）として検査を行った。検査は照度400 luxに保った防音室にて、音刺激（矩形波クリック音、持続0.1sec 100dB SPL）後の瞳孔径変化を測定した。生理的瞳孔動揺や瞬きに影響されたもの、生理的瞳孔動揺、大きく変動する波形は解析から除外した。

解析には第1波のみを用い、先行するプラトーの値を基本瞳孔径と定義した。さらに第1波の潜時を立ち上がり潜時、第1波のピークの潜時をピーク潜時と定義した。得られたデータを下記の計算式にあてはめ瞳孔指数（PI）を算出した。

$$PI = (\text{第1波ピーク時振幅(mm)} / \text{基本瞳孔径(mm)}) \times 100$$

検査に当たっては、東京医科大学医学倫理規定にのらひ、充分な説明の後、インフォームドコンセントを得て施行した。