

200906028A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡辺 行雄

平成22(2010)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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡辺 行雄

平成22(2010)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
----------------	-------	----	---

II. 分担研究報告

1. 渡辺 行雄	……	17
2. 池園 哲郎	……	23
3. 伊藤 壽一	……	28
4. 柿木 章伸	……	32
5. 肥塚 泉	……	36
6. 鈴木 衛	……	38
7. 高橋 克昌	……	43
8. 工田 昌也	……	45
9. 武田 憲昭	……	49
10. 土井 勝美	……	53
11. 山下 裕司	……	59

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	……	63
---------------------	----	----

IV. 研究報告

1.	2009年内リンパ水腫疾患疫学調査結果	71
	將積日出夫、渡辺行雄、小林美幸、十二町真樹子（富山大）ほか	
2.	厚生労働省前庭機能異常調査研究班による遅発性内リンパ水腫患者調査結果	75
	將積日出夫、渡辺行雄、小林美幸、十二町真樹子、坪田雅仁（富山大）ほか	
3.	メニエール病の発症と抗利尿ホルモンの関連に関する研究	79
	柿木章伸、江上直也、坂本幸士、山嵜達也（東京大）	
4.	新しいメニエール病モデル動物の開発	81
	工田昌也、平川勝洋（広島大）	
5.	メニエール病および遅発性内リンパ水腫の内リンパ嚢における水代謝関連分子	85
	前川千絵、北原 紘、木澤 薫、岡崎鈴代、今井貴夫、大崎康宏、土井勝美、猪原秀典（大阪大）、堀井 新（市立吹田）	
6.	実験的Arg-Vasopressin投与動物モデルの蝸牛血管条形態変化における脱水の影響	87
	長沼英明 ¹⁾ 、河原克雅 ²⁾ 、徳増厚二 ¹⁾ 、佐藤亮平 ²⁾ 、落合 敦 ¹⁾ 、岡本牧人 ¹⁾ 1)北里大、2)同 生理学	
7.	両側内耳破壊が5CSRTTに及ぼす影響	91
	増村千佐子、堀井 新、土井勝美、猪原秀典（大阪大）、C.L.Darlington, P.F.Smith (Univ. of Otago, New Zealand)	
8.	β -lactam系抗生物質による海馬CA1領域虚血性神経細胞死に対する神経保護作用	93
	高安幸弘、高橋克昌、古屋信彦（群馬大）	
9.	マウス内耳におけるプロスタノイドレセプターの発現	95
	工田昌也、平川勝洋（広島大）	
10.	マウス内耳におけるエストロゲンレセプター α 、 β 発現への加齢、性別の影響	97
	本橋 玲、清水 颯、許斐氏元、鈴木 衛（東京医大）、工田昌也（広島大）	
11.	生後ラット内耳におけるCOCH 一蛋白と遺伝子発現の比較	106
	新藤 晋、池園哲郎、椎葉恭子、関根久遠、八木聰明（日本医大）	
12.	難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築研究	108
	宇佐美真一、工 稔、西尾信哉（信州大）、小川 郁（慶應大）、渡辺行雄（富山大）ほか	
13.	CREBリン酸化up regulationと前庭神経系	112
	下郡博明、豊田英樹、菅原一真、橋本 誠、山下裕司（山口大）	
14.	ポリフェノールによる有毛細胞保護の試み	114
	菅原一真、福田裕次郎、橋本 誠、豊田英樹、下郡博明、山下裕司（山口大）	

15.	サブスタンスPによる末梢前庭保護効果の検討	116
	豊田英樹、下郡博明、菅原一真、橋本 誠、山下裕司 (山口大)	
16.	クプラの変性が半規管反応性に及ぼす効果について	118
	飯村陽一、鈴木 衛、大塚康司、稲垣太郎、清水重敬、許斐氏元、小川恭生 (東京医大)	
17.	実験的にみたBPPV頭位治療後の耳石塊の動態について	122
	大塚康司、鈴木 衛、清水重敬、稲垣太郎、許斐氏元、飯村陽一、小川恭生 (東京医大)	
18.	前庭耳石器障害に対する水素ガスの効果および頸部捻転刺激による眼振検査に関する研究	128
	伊藤壽一 (京都大)	
19.	3T-MRIを用いた遅発性内リンパ水腫の画像診断	130
	福岡久邦、工 穰、小口智啓、古館佐起子、宮川麻衣子、宇佐美真一 (信州大)	
20.	ガドリニウム鼓室内注入MRIによる内リンパ水腫の検出：メニエール病と突発性難聴の比較	132
	堀井 新 ¹⁾ 、大崎康宏 ²⁾ 、北原 紘 ²⁾ 、今井貴夫 ²⁾ 、土井勝美 ²⁾ 、藤田典彦 ³⁾ 、猪原秀典 ²⁾ 1)市立吹田、2)大阪大、3) 同 放射線医学	
21.	標準的内耳形態画像(内耳テンプレート)の作成	134
	大崎康宏、土井勝美、北原 紘、今井貴夫、川島貴之、猪原秀典 (大阪大)、 堀井 新 (市立吹田)	
22.	体性感覚が半規管一眼反射に与える影響の検討	136
	肥塚 泉、宮本康裕、三上公志、鈴木一輝 (聖マリアンナ医大)	
23.	MSTニューロンにおける視覚-前庭感覚-眼球運動の認知	138
	高橋克昌、高安幸弘、古屋信彦 (群馬大)	
24.	video-oculography (VOG)による視標追跡検査における指標と眼球運動の解析	140
	橋本 誠 ¹⁾ 、池田卓生 ²⁾ 、菅原一真 ¹⁾ 、下郡博明 ¹⁾ 、岡崎吉紘 ¹⁾ 、山下裕司 ¹⁾ 1) 山口大、2) 鼓ヶ浦こども医療福祉センター	
25.	アルコール性頭位眼振の3次元主軸解析	142
	関根和教、松田和徳、武田憲昭 (徳島大)、佐藤 豪 (屋島総合病院)	
26.	経乳突アプローチでresurfacingを行った上半規管裂隙症候群の1例	146
	土井勝美、今井貴夫、北原 紘、増村千佐子、大崎康宏、川島貴之、猪原秀典 (大阪大)	
27.	内リンパ嚢手術後に生じる低周波数領域の気骨導差の経過	149
	北原 紘、今井貴夫、大崎康宏、川島貴之、土井勝美、猪原秀典 (大阪大)、 佐藤 崇 (大阪警察)、堀井 新 (市立吹田)	
28.	メニエール病のPeak Audiogramの検討ー水分摂取療法例の聴力変動を中心にー	151
	落合 敦、長沼英明、徳増厚二、岡本牧人 (北里大)	

29.	めまい専門施設におけるメニエール病367名の集計分析	153
	高橋正紘 (めまいメニエール病センター)	
30.	方向交代性上向性眼振を示す水平半規管型良性発作性頭位めまい症の自然経過	160
	今井貴夫、北原 糺、西池季隆、土井勝美、猪原秀典 (大阪大)、堀井 新 (市立吹田)、 武田憲昭 (徳島大)	
31.	迷路気腫4症例についての臨床的検討	161
	新藤 晋、池園哲郎、杉崎一樹、松田 帆、八木聰明 (日本医大)	
32.	急性期のめまいに対するジフェニドールとベタヒスチンの効果—日常生活障害度の改善の評価—	164
	松田和徳、関根和教、武田憲昭 (徳島大)、佐藤 豪 (屋島総合)、雫 治彦 (JA高知)、 植村哲也 (国立病院機構高知)	
33.	メニエール病の生活指導、有酸素運動実施上の要点	169
	高橋正紘 (めまいメニエール病センター)	
34.	浸透圧利尿剤、ステロイド、内リンパ嚢開放、GM鼓室内注入の現状と弊害	175
	高橋正紘 (めまいメニエール病センター)	
35.	メニエール病に対するMeniett®による中耳加圧療法の検討	182
	青木光広、西堀丈純、浅井雅幸、久世文也、水田啓介、伊藤八次 (岐阜大)、 宮田英雄 (一宮西病院)	
36.	メニエール病に対する経鼓膜的圧刺激による中耳加圧治療 (第2報)	188
	渡辺行雄, 将積日出夫, 十二町真樹子, 浅井正嗣, 藤坂実千郎 (富山大)	

I . 総括研究報告

研究要旨

〈メニエール病診療ガイドラインの作成〉

昨年度行われたメニエール病診断基準の改訂を基礎に、メニエール病診療ガイドラインの作成作業が進捗している。平成22年度中期における完成と年度内公開を目標に作業を進めている。

〈メニエール病、遅発性内リンパ水腫に関する疫学および臨床的調査研究〉

メニエール病の有病率、年齢構成、性差等に関する調査研究が行われ、有病率は45～52/10万人（本邦患者数推定4.5～6万人）と推定、発症年齢高齢化と女性多数の結果が示された。また、高齢化要因の基礎的調査が行われた。遅発性内リンパ水腫の先行疾患と発症までの期間が調査され、これによる本疾患の発症機序の推定が行われた。

〈メニエール病モデル動物の作成に関する研究〉

メニエール病モデル動物作成に関する研究が行われ、ヒトのメニエール病に類似した前庭障害による眼振、体平衡障害を伴うモデル動物作成が可能となった。病態の研究、治療法開発に必要な研究手段である。

〈前庭障害、とくにメニエール病の発生要因に関する基礎的研究〉

内耳障害の発生要因として、エストロゲンレセプターの関与、抗利尿ホルモンが検討され、両者と前庭障害との関連が確認された。前者は加齢によるめまい疾患の増加、後者はメニエール病の病態である内リンパ水腫発生との関係が示唆された。

〈内耳障害の病態把握、機能保護、治療に関する基礎的研究〉

1. メニエール病と鑑別を要する外リンパ瘻について、外リンパ液に含まれるCOCH遺伝子の動態を検討し、この発現が同疾患診断に有用であることが示唆された。2. メニエール病の治療法としての水分摂取療法の理論的根拠として抗利尿ホルモン(AVP)と脱水負荷を組み合わせた動物の蝸牛血管条変化を実験した。AVPの投与において血管条形態に変化が認められ、これは脱水負荷により増強した。この結果から水分摂取療法の妥当性が示唆された。3. 実験的内耳障害に対しポリフェノールであるResveratrol、サブスタンスP、水素ガス飽和液による内耳保護効果を実験した。Resveratrolでは有色細胞減少の有意の抑制とハイドロキシラジカルの産生抑制、サブスタンスP投与による前庭機能障害の軽減、水素ガス飽和液による感覚細胞障害の抑制など、いずれも内耳障害の軽減が確認され将来的な臨床応用の可能性を示した。5. 内耳障害の治療としてラセン神経節の再生を目指し、骨髄間葉系細胞への内耳への移植に関する研究を行った。骨髄間葉細胞を移植前に神経前駆細胞に分化誘導を行うことで、これまでの報告と比べて高率に移植細胞を神経細胞に分化させることが可能となり、将来の再生医学への応用が期待された。

〈難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築の研究〉

厚生労働省「難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築研究班」の研究活動に全面的に協力し、遺伝子バンク構築に関する研究を行った。

〈遅発性内リンパ水腫の画像診断に関する研究〉

本研究班の研究テーマの一つとしてガドリニウム造影3TMRIによる内リンパ水腫の画像診断を進めてきており、今回は臨床的に同側型遅発性内リンパ水腫と診断された症例の画像を解析した。患側耳にメニエール病と同様の内リンパ水腫が造影され、従来の組織学的所見と画像所見の整合性が確認された。同側型遅発性内リンパ水腫では、通常検査での内リンパ水腫推定が困難なことから、この結果は臨床上極めて重要な意味があると考えられた。

〈前庭刺激と体性感覚、中枢神経系応答に関する研究〉

有効なめまいリハビリテーション法の開発のために、自己受容器の前庭眼反射系に対する影響と前庭覚

—視覚相互関与によるMST野の神経反応を研究した。

〈メニエール病の治療に関する研究〉

以前から継続されてきた研究テーマとして、難治性メニエール病に対する低浸襲性治療である有酸素運動の導入、水分摂取療法、中耳加圧治療について最近の治験例を示した。これらの治療方法の一般臨床への普及が重要であると考えられた。

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
柿木章伸	東京大学	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

以下の研究総括における各項目の（内）に記載された氏名は、その研究を主として担当した分担研究者、研究協力者である。

Ⅰ. メニエール病、遅発性内リンパ水腫に関する疫学および臨床的調査研究（渡辺行雄）

A. 研究目的

1. メニエール病の有病率、罹患率、性差などの基本的疫学情報の経年的変化を検定する。
2. 高齢者メニエール病の疫学的特徴を検討する。
3. 遅発性内リンパ水腫（DEH）の疫学的、臨床的特徴を多施設、多数症例において抽出する。

B. 研究方法

1. 受診圏の限定された新潟県西頸城地区、佐渡地区において受診患者数を中心とした調査を施行した。また、研究班所属施設において、発症年齢、性別調査を行った。これら調査は定点観測的にメニエール病疫学的動向の経年

的調査を継続して行うものである。

2. 研究班所属施設を中心にメニエール病のストレスを重点とした調査を年齢構成別に行い、高齢者（60歳以上）と非高齢者（60歳未満）に分けて特徴を比較した。
3. 遅発性内リンパ水腫は症例数が少ない疾患である。今回、多数症例における疫学、臨床的特徴を明らかにするために、1998、2001および2006から2008年にかけての5回にわたる研究班所属施設を対象とした調査で集計された198例の患者について、先行する高度感音難聴の原因と発症までの期間、発症年齢などを中心とした解析を行った。

C. 結果

1. 西頸城地区調査では、メニエール病有病率は52.7/10万人、罹患率は14.2/10万人、佐渡地区では各々45.6、7.4と算出された。また、研究班所属施設調査では、メニエール病発症年齢で、60才以上の高齢新規発症患者は全体の21.6%を占めていた。高齢発症患者の割合はここ数年の調査で概ね20～30%を示しており、いずれも昭和50～51年調査時の6.5%を大きく上回っていた。
2. メニエール病確実例におけるストレスを中心としたアンケート調査で、高齢者群においては、退職・引退がストレス源の多数であるのに対し、非高齢者では仕事上の責任を挙げるものが多数であった。その他の項目では大きな差異がなかった。また、行動特性では高齢者ではタイプA行動特性を示す割合が非高齢者より多数であった。
3. 前述の調査により198例のDEH症例が集計され、結果は以下のように要約される。1) 同側型DEHと対側型DEHはほぼ同数、2) 同側型、対側型ともに、先行する高度難聴の原因は、原因不明の若年性一側聾が最多、原因が明らかなものでは突発性難聴とムンプス難聴が多数、3) 高度難聴からDEH発症までの期間は、若年性一側聾で有意に長く、突発性難聴とムンプス難聴では差を認めない。

D. E. 考察と結論

1. 受診圏の特定された地区のメニエール病有病率調査により、新潟県西頸城地区では前回調査(45/10万人)よりも高値の有病率(52.7/10万人)が推定され、調査開始以来一貫して増加傾向が続いている。また、佐渡地区の調査でも類似の結果が得られ、調査結果の信頼性を示す結果であった。この数値を全国に当てはめると本邦における患者数は約4.5~6万人と推定できる。

2. 高齢発症メニエール病の疫学的特徴をストレスとの関連で調査した。本調査は、次年度までの継続調査の中間で現段階では少数例であるが、一定の特徴が抽出される可能性があり、今後、対照群も含めて検討を続ける必要がある。

3) これまで世界的にも例のない多数症例で、遅発性内リンパ水腫の疫学的、臨床的特徴が明らかとなった。解析結果からは、突発性難聴とムンプス難聴では本症の発症機転が類似していること、これらの疾患と原因不明の若年性一側聾では本症発症に関与する機序が異なる可能性を示唆するものであった。

II. メニエール病モデル動物の作成に関する研究 (柿木章伸、工田昌也)

A. 研究目的

メニエール病モデル動物の作成は、発症機序の解明、病態把握、治療法などの研究のために必須の課題である。これまで、内リンパ管・内リンパ嚢の操作により蝸牛の内リンパ水腫が作成されてきたが、メニエール病の本質である前庭障害を引き起こすモデルの作成は困難であった。今回、メニエール病の特徴であるめまい、平衡障害を引き起こす動物モデルを作成に関する研究を行った。

B. 研究方法

内リンパ管・嚢の操作により内リンパ水腫を作成した動物に、抗利尿ホルモン作動薬を投与、あるいはエピネフリン投与による内耳血流低下の負荷でヒトのメニエール病に類似したモデル動物を作成した。

C. 結果

上記の方法により、ヒトのメニエール病に特徴的である体平衡障害、眼振を伴った動物を作成できた。今回の実験の一部では、これまで観察が困難であった発作初期の興奮性眼振を伴う、よりヒトのメニエール病に類似し

た動物が作成された。

D. 考察

従来の内リンパ水腫動物モデルでは蝸牛の内リンパ水腫は形成されるが、メニエール病に特徴的な前庭障害を確認することができなかった。今回、内リンパ管・嚢の操作に抗利尿ホルモン、またはエピネフリンによる内耳虚血状態を負荷することにより、ヒトのメニエール病に類似した前庭障害が発生する内リンパ水腫モデルを作成できた。この点は、本疾患の病態解明、新治療法開発等のために意義が大きいものと考えられた。

E. 結論

新たな方法により、ヒトのメニエール病に類似したモデル動物の作成が可能となり、メニエール病の病態解明、治療法開発に有用な結果であった。

III. 前庭障害、とくにメニエール病の発生病因に関する基礎的研究 (鈴木 衛、土井勝美)

A. 研究目的

内耳障害の発生病因として、1. エストロゲンレセプターの関与、2. メニエール病内リンパ水腫の発生とストレス・ホルモンである抗利尿ホルモンとの関連について研究した。

B. 研究方法

1. 免疫組織学的にマウス内耳におけるエストロゲンレセプター(ER) α 、 β と性別や加齢による変化を実験した。

2. メニエール病、遅発性内リンパ水腫と診断され、内リンパ嚢手術を施行した症例の内リンパ嚢組織を採取し、抗利尿ホルモン受容体であるV2Rの遺伝子発現および受容体シグナルを下流に伝達するcyclic AMP活性を計測した。

C. 結果

1. ER α 、 β は内耳の諸所の細胞核に発現を認めた。蛍光染色による染色強度は、ER α で雌の若年マウスが若年雄のマウスに比べ非常に強く染まっていた。高齢マウスではER α 、 β ともに雄雌いずれも染色強度が減少していた。

2. メニエール病、遅発性内リンパ水腫の内リンパ嚢では、V2R遺伝子の発現量が対照群に比して有意に上昇していた。またメニエール病の内リンパ嚢におけるcyclic AMP活性は有意に上昇し、抗利尿ホルモン刺激に対する反応性も有意に上昇していた。

D. 考察

1. 年齢の増加に伴うER α 、 β の内耳への発現の減少は、高齢者や更年期女性に多い良性発作性頭位めまい症（BPPV）などのめまい疾患の発症に関係すると推察された。
2. 内リンパ嚢にV2R遺伝子が過剰発現し、その下流のcyclic AMP活性が上昇していることが一側の内リンパ水腫発生の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上昇を来した際に、メニエール病、遅発性内リンパ水腫を発症する可能性が示唆された。

E. 結論

上記の2研究結果は前庭障害発症の病因の一端を示し、前庭障害の軽減、治療に関する有用な情報を提供するものとして注目された。

IV. 内耳障害の病態把握、機能保護、治療に関する基礎的研究（池園哲郎、長沼英明、山下裕司、伊藤壽一）

A. 研究目的

1. メニエール病と鑑別を要する疾患である外リンパ瘻について、外リンパ液に含まれるCOCH遺伝子の動態を検討した。
2. メニエール病の治療法として水分摂取療法が提唱されている。本法の理論的根拠として抗利尿ホルモンと脱水負荷を組み合わせた動物の蝸牛血管条変化を検討した。
3. ポリフェノールであるResveratrolとサブスタンスPによる内耳保護効果を検討した。
4. 活性酸素により前庭耳石器上皮を障害し、その後に抗酸化作用効果が確認されている水素ガスによる有毛細胞の組織保護効果を検討した。
5. 内耳障害の治療としてラセン神経節の再生を目指し、骨髄間葉系細胞への内耳への移植に関する研究を行った。

B. 研究方法

1. ラット内耳におけるCOCH発現を生後経時的に定量計測した。
2. 24時間の完全飲水制限後、Arg-Vasopressin (AVP)を腹腔内に投与、対照群(生食、AVP単独投与)との蝸牛血管条変化を比較した。
3. Resveratrolはマウス摘出卵形嚢組織に局所投与、ネオマイシンに暴露後の有色細胞数とヒドロキシラジカルの産生を評価した、また、正円窓下小孔よりAMPAを投与した内耳障害動物に、サブスタンスPを同孔より局所投与

して自発眼振、VORを測定した。

4. マウス前庭耳石器上皮を摘出、有毛細胞障害を起こすAntimycin Aを添加した水素ガス飽和液にて組織培養し有毛細胞を観察した。
5. モルモット骨髄間質細胞をbFGFおよびEGFを用いて、ニューロスフェアに分化誘導を行った。

C. 結果

1. COCH遺伝子の発現は生後3日目から認められ、15日目をピークに発現が増強、生後18日目以降は減少した。
2. 血管条における中間細胞や周皮細胞の細胞内浮腫と考えられる液胞面積は、AVP投与群で増加するが、脱水後AVP投与群においてはこれよりさらに有意の増加を示した。
3. Resveratrol群では有色細胞の減少が有意に抑制され、ヒドロキシラジカルの産生抑制効果が確認された。また、AMPA障害後のサブスタンスP投与による自発眼振数減少、VOR測定による機能的な内耳保護効果が確認された。
4. 水素ガス飽和液により有毛細胞毒性を持つAntimycin Aによる感覚毛の減少抑制が確認された。
5. ニューロスフェアへの分化誘導を行ったところ、ニューロスフェアは突起の伸長を認め神経様細胞へと形態が変化し、神経様細胞への分化能を有すると考えられた。また、ニューロスフェアの神経への分化能をみるため、ウアバインによるラセン神経節障害モデルのモルモットに移植を行った結果、蝸牛に移植細胞の生着を認めた。

D. 考察

1. 今回の研究結果は直ちに臨床的成果に結びつくものではないが、比較的研究事例の少ない外リンパ液に関する遺伝子技術を応用した基礎的なデータとして今後の進展が期待された。
2. AVPの投与において血管条形態に変化が認められ、また脱水負荷によりその変化が増大した。このことはAVPの増加と脱水負荷によるVasopressin V2レセプターの機能亢進の効果に伴い、血管条の形態に変化が発生していることを意味し、水分摂取療法の理論的根拠を示す可能性が示唆された。
3. 今回示したResveratrol、サブスタンスPによる実験は、将来的な内耳障害治療薬の開発と薬剤投与経路の研究に有用な情報を提供する

ものと考えられた。

4. 水素ガスにより、耳石器感覚細胞の活性酸素からの障害を保護することが可能であった。水素ガスは安全であり、将来的な臨床応用に期待できる結果と考えられた。

5. 骨髄間質細胞を移植前に神経前駆細胞に分化誘導を行うことで、これまでの報告より高率に移植細胞を神経細胞に分化させることが可能となり、将来の再生医学への応用が期待された。

E. 結論

以上の5研究により、内耳障害の診断と障害の軽減・治療に関連した新知見が得られた。これらは直ちに臨床応用が可能な段階ではないが、今後の臨床応用に向けての進展が期待された。

V. 難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築の研究 (宇佐美真一)

本研究は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築研究班(研究代表者:宇佐美真一、本研究 研究協力者)により実施されたもので、本研究班はこれに全面的に協力した。

A. 研究目的

突発性難聴、特発性両側性感音難聴、メニエール病、遅発性内リンパ水腫など難治性内耳疾患の発症機序の推定、薬剤効果の解明などの研究の基盤情報となる生体試料(DNA)の収集およびバンクの構築を目的とする。

B. 研究方法

遺伝子バンクの構築に必要な、コンピュータ等のハードウェアおよびデータベースソフトウェアを整備し、安定して増幅可能な全ゲノム増幅キットの選定を行なう。上記各疾患の選定基準に基づき、患者に十分な説明の上、書面で同意を得て臨床情報調査項目の調査・採血を行い、検体を委託業者でDNA抽出を行った後、信州大学に搬送されバンクする体制を構築する。

C. 結果

上記の目的、方法により遺伝子バンクの実動体制が構築され、試料収集作業が開始された。

現時点で250症例を超える試料を収集することができた。

D. E. 考察と結論

本年度の研究により、突発性難聴、特発性

両側性感音難聴、メニエール病、遅発性内リンパ水腫のDNA試料収集のための基盤体制となる臨床調査項目の決定、試料収集システムの開発、全ゲノム増幅キットの選定、データベースの構築を行い、DNAバンクを構築する基盤を整備することができた。

VI. 遅発性内リンパ水腫の画像診断に関する研究 (宇佐美真一、土井勝美)

A. 研究目的

これまで、本研究班の主たるテーマであるガドリニウム造影3T MRIによる内リンパ水腫の画像診断を進めてきた。今回は臨床的に遅発性内リンパ水腫と診断された症例の画像を解析した。

B. 研究方法

臨床的診断による同側型遅発性内リンパ水腫7例(確定例4、確実例3)を対象とし、ガドリニウムを両側鼓室内投与した後に3D-FLAIR MRI、3D-real IR画像にて、内リンパ水腫の有無の視認と造影効果の左右の比較検討を行った。

C. 結果

同側型遅発性内リンパ水腫と診断された7症例のうち5症例に、内リンパ水腫像を認めた。確定例では全症例で内リンパ水腫像を認めたが(4/4)、確実例においては内リンパ水腫像を認めないものも存在した(1/3)。内リンパ水腫像を認めた症例の健側に対する面積比は0.47~0.67であった。

D. 考察

遅発性内リンパ水腫は、先行する高度感音難聴後にメニエール病様のめまい発作あるいは対側の聴力変化をきたす疾患で、その病態は組織学的研究で内リンパ水腫とされている。本研究では生体における同疾患において、患側耳にメニエール病と同様の内リンパ水腫が造影され、組織学的所見と画像所見の整合性が確認された。同側型遅発性内リンパ水腫では、通常検査での内リンパ水腫推定が困難なことから、この方法での内リンパ水腫の診断は重要な意味があると考えられた。

なお、同様の分析が本研究班の他施設でも行われ、メニエール病と突発性難聴の比較においてメニエール病で特徴的な所見が示されており、この診断法の確実性を示す研究結果であった。

E. 結論

従来、画像評価が困難であった内リンパ水腫の画像評価が可能となり、臨床検査的に推定が困難であった遅発性内リンパ水腫の病態が明らかとなった。

Ⅶ. 前庭刺激と体性感覚、中枢神経系応答に関する研究(肥塚 泉、高橋克昌)

A. 研究目的

1. 自己受容器への入力を活用しためまいリハビリテーション法の開発を目的に、自己受容器の前庭眼反射系に対する影響を検討した。
2. MST野において前庭と視覚刺激を加えたときの単一ニューロンの反応を記録し、視覚-前庭関与についての中枢性応答を研究した。

B. 研究方法

1. 振子様回転刺激と体性感覚刺激(上腕外側部に対する横方向の圧刺激)を同時に加え、刺激後の半規管一眼反射の利得を測定した。
2. 実験用サルに前庭刺激と視覚刺激を加え、頭頂連合野のMST領域のニューロン記録を行った。ニューロンの発火率から前庭刺激と視覚刺激の至適方向を推定した。

C. 結果

1. 体性感覚刺激を加えた群は体性感覚刺激を加えない対照群と比較して、刺激前後で半規管一眼反射利得の有意な低下を認めた。
2. MST領域の反応は前庭刺激と視覚刺激の場合、直線運動では反対方向の前進する前庭刺激と後退する視覚刺激時に発火した。また、回転運動では同方向の右回転の前庭刺激と右回転の視覚刺激の時に発火した。

D. 考察

1. 今回の実験結果により体性感覚刺激が前庭動眼反射に影響を与えることが確認された。従来、前庭障害後のリハビリテーションは運動による前庭刺激が主体であったが、これに体性感覚刺激を加えることでより効果的な効果を得ることができる可能性を示した。
2. MSTのニューロンは、直線運動と回転運動で反応が異なり、半規管反射に関わる回転運動では眼球運動を中心に、前庭刺激と視覚刺激とを統合して空間織を形成していると考えられた。

E. 結論

上記の2研究は、前庭覚と他の感覚の中枢における統合による前庭反射への関与と空間織形成を検討課題としたもので、今後、臨床的には前庭障害に対するリハビリテーション

への応用が期待された。

Ⅷ. メニエール病(遅発性内リンパ水腫を含む)の治療に関する研究

(高橋正紘、武田憲昭、長沼英明、青木光広、渡辺行雄)

A. 研究目的

1. メニエール病治療における生活指導と有酸素運動の有用性を概説した。
2. めまい治療薬として多用されているジフェニドールとベタヒスチンの効果を比較検討した。
3. ピークオージオグラム(PA)を示したメニエール病確実例に対し水分摂取療法を行った効果を検討した。
4. 難治性メニエール病に対する低浸襲性治療として最近注目されている中耳加圧治療についての最近の動向を検討した。

B. 研究方法

1. 他の医療機関で投与されていたステロイド薬、利尿薬を中止し、十分な指導を行った後に有酸素運動に特化した加療を行い効果を検討した。
2. 市中病院を受診した良性発作性頭位めまい症を除く末梢性めまい患者の急性期・亜急性期の20名を対象としジフェニドールまたはベタヒスチンを4週間投与した結果を評価した。
3. 治療開始時のPAと最終診時の聴力図を比較し、10 dB以上の変化をもって改善、不変、悪化とし聴力変動パターンを分類した。
4. 従来から行われているMeniett®と鼓膜マッサージ機による陽・陰圧両極刺激の治療成績を検討した。

C. 結果

1. 有酸素運動は、めまい発作の軽減-消失に有効性があり不可逆性と考えられた難聴にも有効性を示した事例が報告された。
2. ジフェニドール、ベタヒスチンの効果を、因子1:めまいによる社会活動性の障害、因子2:めまいを増悪させる身体の動き、因子3:めまいによる身体行動の制限、因子4:めまいによる対人関係の障害、因子5:めまいによる不快感の各項目に分けて評価した。ジフェニドールは全ての因子において症状を有意に改善させた。ベタヒスチンは因子1、因子4を有意に改善させたが、その他の因子では改善傾向を認めたものの有意差は認めなかった。

ジフェニドールとベタヒスチンともに急性期のめまいを改善する効果が確認された。

2. PAを認め水分摂取療法を行った症例の平均観察期間は655日であった。この間聴力検査を1人平均13.4回施行した。最も多いパターンは低音改善－高音改善で40.4%、以下順に低音不変－高音改善(17.5%)、低音改善－高音不変(8.8%)であり、全周波数の不変例は14.0%であった。

4. 従来の治療に抵抗しめまい発作の抑制が困難な難治例にMeniett®を使用した7例中5例でめまい発作の抑制が可能であった。また、鼓膜マッサージ機による加療13例の全例で発作抑制が可能であり、治療終了に至った例が5例あった。

D. E. 考察と結論

1. メニエール病治療における生活指導の重要性と有酸素運動の有用性が示された。有酸素運動治療の種々の特徴を考えると、この治療法の効果は単に内耳局所の循環改善のみではなく全身的なもので、また、患者の治療意欲向上が治療効果に影響すると考えられた。

2. めまい診療で多用されているジフェニドールとベタヒスチンの薬効を、日常生活との関連で評価し、両剤とも評価項目による若干の差異はあるが、概ね発症4週間までの急性期における改善効果が確認された。

3. メニエール病の聴力型と経過について諸説があるが、PAを示した症例では低音障害の改善に伴ない高音障害も改善する例が多く、聴力の維持は良好であった。PAがメニエール病聴力経過の予後予測の指標となる可能性を示すとともに、水分摂取療法の有用性を示すものとして注目された。

4. 難治性メニエール病に対する中耳加圧治療については種々の報告でその有用性が示されている。今回もMeniett®による高い有効率が示され、これが低浸襲でめまい発作の難治例に対するものであることからその有効性が確認された。さらに、本邦における滲出性中耳炎治療機である鼓膜マッサージ機では、より高い有効性が示され、今後メニエール病に対する加圧治療の標準機化が期待された。

(倫理面への配慮)

上記の各研究において各研究施設では、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

対する十分な説明を行い承諾を得て行い、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ている。この総括では個々の部分の記載を割愛したので、詳細は各研究報告書を参考にしていきたい。

F. 健康危険情報

全項目でなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ishida M., Fushiki H., Nishida H., Watanabe Y.: Self-motion perception during conflicting visual-vestibular acceleration. *J. Vestib. Res.* 18:267-72, 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. 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 (Stokh)* 129:155-160, 2009.
- Fushiki H, Junicho M, Aso S, Watanabe Y: Recurrence rate of idiopathic sudden low-tone sensorineural hearing loss without vertigo: a long-term follow-up study. *Otol. Neurotol.* 30:295-298, 2009.
- 渡辺行雄: メニエール病の疫学, 臨床像. *JOHNS*, 25, 810-814, 東京医学社, 東京, 2009.
- 渡辺行雄, 池園哲郎, 伊藤壽一, 柿木章伸, 肥塚泉, 鈴木 一, 高橋克昌, 工田昌也, 武田憲昭, 土井勝美, 山下裕司, 青木光広, 宇佐美真一, 高橋正紘, 長沼英明: 厚生労働省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班(2009)メニエール病診断基準. *Equilibrium Research* 68(2): 103-106.
- 渡辺行雄: メニエール病. 検査と技術, 37, 780-784, 医学書院, 東京, 2009.
- 將積日出夫: メニエール病に対する中耳加圧療法. *JOHNS*, 25, 849-852, 東京医学社,

- 東京, 2009.
- M Aoki, H Hayashi, B Kuze, K Mizuta, Y Ito: The association of the plasma vasopressin level during attacks with a prognosis of Meniere's disease. *International Journal of Audiology*, 49, 1-6, 2009.
 - M Asai, M Aoki, H Hayashi, N Yamada, K Mizuta, Y Ito: Subclinical deviation of the subjective visual vertical in patients affected by a primary headache. *Acta Otolaryngol*, 129, 30-35, 2009.
 - Miyagawa M, Fukuoka H, Tsukada K, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami S I: Endolymphatic hydrops and therapeutic effects are visualized in 'atypical' Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*, 129:1326-1329, 2009.
 - Fukuoka H, Tsukada K, Miyagawa M, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami S I: Semi-quantitative evaluation of endolymphatic hydrops by bilateral intratympanic gadolinium-based contrast agent (GBCA) administration with MRI for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 130: 10-16, 2010.
 - O Katsumata, N Ohara, H Tamaki, T Niimura, H Naganuma, M Watanabe and H Sakagami: IQ-ArfGEF/BRAG1 is associated with synaptic ribbons in the mouse retina. *European Journal of Neuroscience*, 30: 1509-1516, 2009.
 - 長沼英明: 単発性の回転性めまい。「訴えからみためまいの見分け方」*Monthly Book ENTONI*, 102, 1-7, 全日本病院出版会, 東京, 2009.
 - 徳増厚二, 長沼英明: 回転刺激検査。「イラストめまいの検査(改訂第2版)」, 日本めまい平衡医学会編, 76-79, 診断と治療社, 東京, 2009.
 - 長沼英明: メニエール病に対する薬物療法—内服・点滴, 高浸透圧脱水療法と水分摂取量法—. *JOHNS*, 25(6), 841-844, 東京医学社, 東京, 2009.
 - Ikezono T, Sugizaki K, Shindo S, Sekiguchi S, Pawankar R, Baba S, Yagi T. (2009) : Temporal analysis of profuse fluid leakage (gusher) from cochleostomy *Acta Oto-Laryngologica*. (in press)
 - Li L, Ikezono T, Sekine K, Shindo S, Matsumura T, Pawankar R, Ichimiya I, Yagi T. (2009) : Molecular cloning of the Coch gene of guinea pig inner ear and its expression analysis in cultured fibrocytes of the spiral ligament. *Acta Oto-Laryngologica*. (in press)
 - Hosokawa S, Mizuta K, Nakanishi H, Hashimoto Y, Arai M, Mineta H, Shindo S, Ikezono T. (2009) : Ultrastructural localization of cochlin in the rat cochlear duct. *Audiol Neurootol*. (in press)
 - Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Morizane T, Pawankar R, Watanabe A, Miura M, Yagi T. (2009) : The performance of CTP detection test for the diagnosis of perilymphatic fistula. *Audiol Neurootol*. 15(3) : 168-174.
 - Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Charuk H, Li L, Pawankar R, Morizane T, Baba S, Koizumi Y, Sekine K, Watanabe A, Komatsuzaki A, Murakami S, Kobayashi T, Miura M, Yagi T. : Cochlin-tomoprotein (CTP), a novel perilymph-specific protein and a potential marker for the diagnosis of perilymphatic fistula. *Audiol Neurootol*. 14:338-344.
 - 池園哲郎、清千鶴子、酒主敦子、小泉康雄、新藤晋、八木聡明: めまい及び随伴症状に対するカリジノゲナーゼとアデノシン三リン酸二ナトリウムの治療効果比較. *Equilibrium Research*. (in press)
 - 池園哲郎(2009):【メニエール病を理解する】メニエール病と周辺疾患 急性低音障害型感音難聴. *JOHNS* 25(6) : 895-898.
 - 小泉康雄、池園哲郎(2009) : 乗り物酔いの機序とその予防対策. *小児科*. 50(5) : 629-635.
 - 池園哲郎(2009) :【訴えからみためまいの見分け方】外傷後のめまい. *ENTONI* 102 : 53-59.
 - 池園哲郎(2010) : 外リンパ瘻の診断と治療のEBMとは. *EBM耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍の治療(武田 憲昭編)* : 2010-2011, 中外医

- 学社 . (印刷中)
- 池園哲郎(2010) : 外リンパ瘻『よくわかる『聴覚障害』 難聴と耳鳴のすべて』(小川郁編) : 永井書店 . (印刷中)
 - 池園哲郎(2009) : 外傷による恒常性の破綻と内耳障害. 日常臨床に役立つめまいと平衡障害(内野善生編) : 123-130, 金原出版.
 - Ogita H, Nakagawa T, Sakamoto T, Inaoka T, Ito J. : Transplantation of bone marrow-derived neurospheres into guinea pig cochlea. *Laryngoscope*. 120(3), 576-581, 2010.
 - Akiko Taura, Kojiro Taura, Yun-Hoon Choung, Masatsugu Masuda, Kwang Pak, Eduardo Chavez, Allen F. Ryan : Histone Deacetylase Inhibition Enhances Adenoviral Vector Transduction. *Neuroscience*. 2010 Jan 6. (in press)
 - 伊藤壽一 : 耳鼻咽喉科手術トレーニング. *耳鼻臨床*, 102(1) : 1-3. 2009.
 - Nishioka R, Takeda T, Kakigi A, Okada T, Takebayashi S, Taguchi D, Nishimura M, Hyodo M. Expression of aquaporins and vasopressin type 2 receptor in the stria vascularis of the cochlea. *Hear Res*. 2010 Feb;260(1-2):11-9.
 - Kakigi A, Takeda T. Antidiuretic hormone and osmolality in patients with Ménière's disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2009;71(1) :11-13.
 - Nishimura M, Kakigi A, Takeda T, Takeda S, Doi K. Expression of aquaporins, vasopressin type 2 receptor, and Na(+)-K(+)-Cl(-) cotransporters in the rat endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol*. 2009 Aug;129(8):812-8.
 - Nishimura M, Kakigi A, Takeda T, Okada T, Doi K. Time course changes of vasopressin-induced enlargement of the rat intrastrial space and the effects of a vasopressin type 2 antagonist. *Acta Otolaryngol*. 2009 Jul;129(7):709-715.
 - Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Nishioka R, Nishimura M. Decompression effects of erythritol on endolymphatic hydrops. *Auris Nasus Larynx*. 2009 Apr;36(2):146-151.
 - Akemi Sugita-Kitajima, Izumi Koizuka : Somatosensory input influences the vestibule-ocular reflex. *Neuroscience Letters*, 463:207-209, 2009.
 - 北島明美, 関根和教, 今井貴夫, 肥塚 泉 : 体性感覚がOcular counter rollingに及ぼす影響. *Equilibrium Res*, 68:138-142, 2009.
 - Yukawa K, Hagiwara A, Ogawa Y, Nishiyama N, Shimizu S, Kawaguchi S, Nakamura M, Ito H, Tomiyama S, Suzuki M : Bilateral progressive hearing loss and vestibular dysfunction with inner ear antibodies. *Auris Nasus Larynx*, 37:223-228, 2009.
 - Ogawa Y, Suzuki M, Otsuka K, Shimizu S, Inagaki T, Hayashi M, Hagiwara A, Kitajima N : Positional and positioning down-beating nystagmus without central nervous system findings. *Auris Nasus Larynx* 36:698-701, 2009.
 - 小川恭生, 清水重敬, 大塚康司, 林 麻美, 山田哲也, 北島尚治, 萩原 晃, 鈴木 衛 : 前庭神経炎、突発性難聴における自覚的視性垂直位所見. *Equilibrium Res* 68:85-91, 2009.
 - 北島尚治, 鈴木 衛 : メニエール病の両側性発症の要因と対策. *JOHNS* 25:871-876, 2009.
 - 飯村陽一, 清水重敬, 鈴木 衛 : 《頻度の高い末梢性めまいを確実に診断・治療する》 良性発作性頭位めまい症. *内科* 103 : 895-899, 2009.
 - Chowdhury SA, Takahashi K, DeAngelis GC, Angelaki DE: Does the middle temporal area carry vestibular signals related to self-motion? *J Neurosci*, 29:12020-12030, 2009.
 - 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.
 - Takumida M, Akagi N, Anniko M: Effect of

- inner ear blood flow changes in Meniere's model mice. *Acta Otolaryngol* 129: 244-253, 2009.
- Asplund MS, Lidian A, Linder B, Takumida M, Anniko M: Protective effect of edaravone against tobramycin-induced ototoxicity. *Acta Otolaryngol* 129: 8-13, 2009.
 - Takumida M, Anniko M: Expression of canonical transient receptor potential channel (TRPC) 1-7 in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 129: 1351-1358, 2009.
 - Takumida M, Ishibashi T, Hamamoto T, Hirakawa K, Anniko M: Age-dependent changes in the expression of klotho protein TRPV5 and TRPV6 in mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 129: 1340-1350, 2009.
 - Takumida M, Ishibashi T, Hamamoto T, Hirakawa K, Anniko M: Expression of transient receptor potential channel melastin (TRPM) 1-8 and TRPA1 (ankyrin) in mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 129: 1050-1060, 2009.
 - Takumida M, Anniko M: Expression of transient receptor potential channel mucolipin (TRPML) and polycystine (TRPP) in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* :in press
 - Motohashi R, Takumida M, Shimizu A, Konomi U, Fujita K, Hirakawa K, Suzuki M, Anniko M: Effects of age and sex on the expression of estrogen receptor alpha and beta in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol*:in press
 - 工田昌矢: メニエール病における基礎研究とその発展. *JOHNS* 25: 801-805, 2009.
 - 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: implication for development of motion sickness. *Acta Otolaryngol*, 129:45-51, 2009.
 - Imai T, Takeda N, Ito M, Sekine K, Sato G, Nakamae K, Kubo T: 3D analysis of benign paroxysmal positional nystagmus due to cupulolithiasis in posterior semicircular canal. *Acta Otolaryngol*, 129:1044-1049, 2009.
 - 北島明美, 関根和教, 今井貴夫, 武田憲昭, 肥塚 泉: 体性感覚がocular counter rollig に及ぼす影響の検討. *Equilibrium Res*, 68: 138-142, 2009.
 - 武田憲昭: 宇宙酔いのメカニズムはどのようなものか?. *Clinical Neuroscience* 27: 831, 2009.
 - 武田憲昭, 戸田直紀: めまいとウイルス感染. *ENTONI* 99: 12-23, 2009.
 - 武田憲昭: メニエール病の診断基準と検査の進め方. *JOHNS* 25: 815-821, 2009.
 - 西池季隆, 武田憲昭, 渡邊 洋: 予防医学からみた高齢者の平衡障害. *JOHNS* 25: 1747-1750, 2009.
 - 土井勝美: めまい. *ガイドライン外来診療* 2009、*日経メデイカル*, 東京, 490-496, 2009.
 - Kitahara T, Maekawa C, Kizawa K, Horii A, Doi K: Plasma vasopressin and V2 receptor in the endolymphatic sac in patients with delayed endolymphatic hydrops. *Otol Neurotol*, 30: 812-819, 2009.
 - Maekawa C, Kitahara T, Horii A, Miyabe J, Kubo T: Effects of endolymphatic sac drainage with steroids for intractable Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx*, 36: 218-220, 2009.
 - Kondoh K, Kitahara T, Morihana T, Yamamoto K, Kubo T, Okumura S: Changes in caloric responses after temporal bone surgery with posterior tympanotomy. *Auris Nasus Larynx*, 36: 521-524, 2009.
 - Horii A, Kitahara T, Osakai Y, Imai T, Fukuda K, Sakagami M, Inohara H: Intractable benign paroxysmal positioning vertigo: Long-term follow-up and inner ear abnormality detected by three-dimensional magnetic resonance imaging. *Otol Neurotol*, 31: 250-255, 2009.
 - Imai T, Takeda N, Ito M, Sekine K, Sato G, Midoh Y, Nakamae K, Kubo T: 3D analysis of benign positional nystagmus due to cupulolithiasis in posterior semicircular canal. *Acta Otolaryngol*, 129:1044-1049, 2009.
 - 大崎康宏, 畑澤順: PET/SPECT. *Equilibrium*

Res, 68 : 54-61, 2009.

- ・山下裕司, 下郡博明: 内耳ドラッグデリバリーと薬物療法. めまいと平衡障害: 145-149, 2009.
- ・池田卓生, 橋本誠, 山下裕司: ImageJ を用いた眼振解析とその表示—平衡機能検査法基準化のための資料に基づいて—. めまい平衡医学会 68(2): 92-96, 2009.
- ・橋本誠, 山下裕司: メニエール病に対する鼓室内薬液注入療法. JOHNS 26(6): 945-948, 2009.
- ・山下裕司, 御厨剛史: 熱ショック応答と内耳保護機能. 耳鼻咽喉科展望 52(5): 65-67, 2009.

2. 学会発表

- ・渡辺行雄, 十二町真樹子, 將積日出夫, 浅井正嗣: 鼓膜マッサージ器を使用したメニエール病に対する中耳加圧療法. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
- ・將積日出夫, 藤坂実千郎, 十二町真樹子, 渡辺行雄, 峯田周幸, 渡辺一道, 五十嵐良和, 重野浩一郎: 難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧治療の多施設調査成績. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
- ・渡辺行雄: メニエール病診療の最近の動向. 第68回日本めまい平衡医学会ランチョンセミナー, 2009, 11, 徳島.
- ・將積日出夫: 耳石器機能検査としてのVEMP. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
- 池園哲郎: シンポジウム 頭頸部外傷への対応—聴器外傷—. 第20回日本頭頸部外科学会 2010.1(予定)
- ・松田帆, 池園哲郎ら: 当科における真珠腫初回手術例の進展度. 第19回日本耳科学会, 2009, 10.
- ・椎葉恭子, 新藤晋, 池園哲郎, 関根久遠, 八木聰明: 生後ラット内耳における COCH—蛋白と遺伝子発現の比較—. 第19回日本耳科学会, 2009, 10.
- ・池園哲郎, 新藤晋, 八木聰明: 癒着鼓膜の再癒着防止効果と換気機能も併せ持った H 型換気ドレーンチューブ—その使用方法と治療効果—. 第19回日本耳科学会, 2009, 10.
- ・池園哲郎, 新藤晋, 八木聰明: 癒着性中耳

炎治療用の H 型換気ドレーンチューブの開発. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5.

- ・杉崎一樹, 他(9人中2番目): 外リンパ瘻脳脊髄液ガッシャー噴出液の生化学的解析. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5.
- ・新藤晋, 池園哲郎他: 経外耳道的中耳外傷のマルチセンタースタディー. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5.
- ・Ito J. Round Table Discussion: Meniere's disease - Inner ear pressure regulation out of control. 80th Annual Meeting of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. Rostock, Germany. HanseMesse. May 20-24, 2009.
- ・Ito J. Symposia: Innovations in Pharmacology and the Inner Ear. 'Local Drug Delivery Therapy for Inner Ear Diseases.' 27th Politzer Society Meeting. London, UK. The Queen Elizabeth II Conference Centre. Sep 3-5, 2009.
- ・Ito J. Instruction Courses: Regeneration Therapy for the Inner Ear Diseases. AAO-HNS 2009 Annual Meeting & OTO EXPO. San Diego U.S.A. San Diego Convention Center. Oct 4-7 2009.
- ・Ito J. New drug delivery systems for inner ear diseases. The 10th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems. U.S.A. The Westin Maui. Dec 16-20 2009.
- ・Ogita H, Nakagawa T, Inaoka T, Sakamoto T, Ito J: Regeneration of spiral ganglion neurons by transplanting bone marrow stromal cell-derived neural progenitor cells. 46th. Inner Ear Biology Workshop. Utrecht The Netherlands Sep 12-15, 2008
- ・扇田秀章, 中川隆之, 坂本達則, 稲岡孝敏, 伊藤壽一: 骨髄間質細胞を用いたラセン神経節再生. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 14-16, 東京.
- ・扇田秀章, 中川隆之, 坂本達則, 稲岡孝敏, 伊藤壽一: 骨髄間質細胞由来神経前駆細胞によるラセン神経節再生. 第19回日本耳科学会, 2009, 10, 8-10, 東京
- ・扇田秀章, 清水享子, 細見佳子, 田浦晶子, 船曳和雄, 伊藤壽一. めまい症例における自覚的視性垂直位(SVV)と遮眼書字検査の検討. 第10回京滋めまいカンファレンス, 2009, 10, 24.

- ・扇田秀章, 船曳和雄, 田浦晶子, 伊藤壽一: コンピュータを用いた遮眼書字検査の記録および解析について. 第68回めまい平衡医学会, 2009, 11, 25-27, 徳島.
- ・重野浩一郎, 扇田秀章, 船曳和雄: 良性発作性頭位めまい症の睡眠頭位: 第68回めまい平衡医学会, 2009, 11, 25-27, 徳島.
- ・田浦晶子, 中川隆之, 伊藤壽一: γ セクレターゼ阻害剤および Espin 遺伝子による前庭有毛細胞の感覚毛再生. 第110回日本耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会, 2009, 5, 14-16, 東京.
- ・田浦晶子, 扇田秀章, 船曳和雄, 中川隆之, 伊藤壽一: 前庭組織における水素水の活性酸素保護効果. 第10回京滋めまいカンファレンス, 2009, 10, 24, 京都.
- ・田浦晶子, 中川隆之, 伊藤壽一: 前庭組織における水素水の活性酸素保護効果. 第68回めまい平衡医学会, 2009, 11, 25-27, 徳島.
- ・柿木章伸, 西岡利恵, 兵頭政光, 伊藤悟志, 山西判明, 小川恭弘, 宮崎かつし, 合田正和: 鼓室型グロムス腫瘍の1例. 日本耳鼻咽喉科学会第29回高知県地方部会総会ならびに学術講演会, 高知, 2009, 4.
- ・西岡利恵, 柿木章伸, 兵頭政光: ラット蝸牛血管条における水チャンネルの局在. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 東京, 2009, 5.
- ・杉崎一樹, 池園哲郎, 関口沙登美, 新藤 晋, 柿木章伸, 椎葉恭子, 関根久遠, 松田 帆, 八木聰明: 外リンパ脳脊髄液ガッシャー噴出液の生化学的解析. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 東京, 2009, 5.
- ・Kakigi A, Yamasoba T, Takeda T. VESTIBULAR FUNCTION IN A NEW ANIMAL MODEL FOR MENIERE'S DISEASE. 46th Inner Ear Biology Workshop - Utrecht, Netherlands, 2009, 9.
- ・Takeda T, Takeda S, Kakigi A. Type-1 allergy-induced endolymphatic hydrops and the suppressive effect of leukotriene antagonist. 46th Inner Ear Biology Workshop - Utrecht, Netherlands, 2009, 9.
- ・渡辺行雄, 池園哲郎, 伊藤壽一, 柿木章伸, 肥塚 泉, 鈴木 衛, 高橋克昌, 工田昌也, 武田憲昭, 土井勝美, 山下裕司, 青木光広, 宇佐美真一, 高橋正紘, 長沼英明: メニエール病診断基準改定について. 第19回日本耳科学会, 東京, 2009, 10.
- ・西村将彦, 柿木章伸, 竹田泰三, 土井勝美: Bumetanide投与によるラット血管条の形態変化とOPC-31260投与における効果. 第19回日本耳科学会, 東京, 2009, 10.
- ・西岡利恵, 柿木章伸, 兵頭政光: ラット内耳血管条におけるアクアポリン10~12の発現. 第19回日本耳科学会, 東京, 2009, 10.
- ・田口大蔵, Hubert Loewenheim, 柿木章伸, 竹田泰三, 北野博也: ラット内リンパ囊におけるcell-welling measurementの開発. 第19回日本耳科学会, 東京, 2009, 10.
- ・柿木章伸, 西岡利恵, 兵頭政光, 伊藤悟志, 山西伴明, 小川恭弘, 宮崎かつし, 合田正和: 鼓室型グロムス腫瘍の1例. 第19回日本耳科学会, 東京, 2009, 10.
- ・Takeda T, Kakigi A: Aquaporins as Potentials Drug Targets for Meniere's disease and its Related Disease. BIT's 2nd Annual Congress and Expo of Molecular Diagnostics, Beijing, China 2009, 11.
- ・柿木章伸, 山嵜達也, 竹田泰三: 内リンパ水腫動物の前庭機能. 第68回日本めまい平衡医学会, 徳島, 2009, 11.
- ・西岡利恵, 柿木章伸, 兵頭政光: ラット内耳前庭におけるAQPの発現. 第68回日本めまい平衡医学会, 徳島, 2009, 11.
- ・西村将彦, 柿木章伸, 竹田泰三, 土井勝美: Vasopressin 投与によるラット血管条の形態変化について(第3報). 第68回日本めまい平衡医学会, 徳島, 2009, 11.
- ・田口大蔵, Hubert Loewenheim, 柿木章伸, 竹田泰三: ラット内リンパ囊におけるcell-welling measurementの開発(第2報). 第68回第68回日本めまい平衡医学会, 徳島, 2009, 11.
- ・肥塚 泉: 体性感覚が平衡反射に及ぼす影響. 第32回日本平衡機能検査技術者特別講習会, 2009, 10, 東京.
- ・肥塚 泉: 最新のリハビリテーション医療めまい・平衡障害. 第23回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会, 2009, 11, 仙台.
- ・北島明美, 肥塚 泉: 振子様回転検査を用いた体性感覚入力の検討. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
- ・Otsuka K, Suzuki M, Shimizu S, Konomi U,

- Ogawa Y, Hayashi M: Model experiments of otoconia stability after canalith repositioning procedure of BPPV. XIX IFOS World Congress, 2009, 6, Sao Paulo.
- Ogawa Y, Hayashi M, Otsuka K, Shimizu S, Inagaki T, Hagiwara A, Yamada T, Suzuki M: Subjective visual vertical in patients with ear surgery. 27th Politzer Society meeting 2009, 9, London.
 - Inagaki T, Cureoglu S, Suzuki M, Paparella MM: The role of extracellular superstructures of vestibular sensory epithelia: Clinicopathological study of sudden deafness with and without vertigo. 27th Politzer Society meeting 2009, 9, London.
 - Otsuka K, Suzuki M, Shimizu S, Konomi U, Inagaki T, Ogawa Y, Hayashi M: Model experiments of otoconia stability after canalith repositioning procedure of BPPV. The 10th Taiwan-Japan Otolaryngology, Head and Neck Conference, 2009, 12, Taiwan.
 - 小川恭生, 大塚康司, 清水重敬, 萩原 晃, 稲垣太郎, 林 麻美, 鈴木 衛: メニエール病, 遅発性リンパ水腫難治例に対する鼓膜チューブ留置術. 第71回耳鼻咽喉科臨床学会, 2009, 7, 旭川.
 - 野本剛輝, 大塚康司, 萩原 晃, 小川恭生, 清水重敬, 林 麻美, 鈴木 衛: めまいに対するイブジラストの効果. 第71回耳鼻咽喉科臨床学会, 2009, 7, 旭川.
 - 本橋 玲, 工田昌也, 鈴木 衛: マウス内耳におけるエストロゲンレセプター α 、 β の発現への加齢、性別の影響. 第19回日本耳科学会, 2009, 10, 東京.
 - 品田恵梨子, 河口幸江, 西山信宏, 萩原 晃, 小川恭生, 河野 淳, 鈴木 衛: 半規管瘻孔症例の臨床的検討. 第19回日本耳科学会 2009, 10, 東京.
 - 北島尚治, 北島明美, 渡邊雄介, 鈴木 衛: メニエール病へのハーブティーの効果. 第12回日本補完代替医療学会, 2009, 11, 和歌山.
 - 大塚康司, 鈴木 衛, 飯村陽一, 稲垣太郎, 清水重敬, 許斐氏元: クプラの変性が半規管反応性に及ぼす効果について. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
 - 萩原 晃, 船戸宣利, 遠藤 稔, 小川恭生, 鈴木 衛: 頭位変換性下眼瞼向き眼振の2例. 第68回日本めまい平衡医学会 2009, 11, 徳島.
 - 小川恭生, 萩原 晃, 清水重敬, 稲垣太郎, 大塚康司, 林 麻美, 鈴木 衛: 内耳性めまい疑いで受診した脳血管障害症例の急性期眼振所見. 第68回日本めまい平衡医学会 2009, 11, 徳島.
 - 北島尚治, 鈴木 衛: メニエール病患者における耳管機能について. 第68回日本めまい平衡医学会 2009, 11, 徳島.
 - 稲垣太郎, 大塚康司, 小川恭生, 清水重敬, 市村彰英, 鈴木 衛: 座位頭部前屈頭位眼振検査の試み. 第68回日本めまい平衡医学会 2009, 11, 徳島.
 - 近藤貴仁, 小川恭生, 大塚康司, 稲垣太郎, 清水重敬, 小林賀子, 鈴木 衛: 良性発作性頭位めまい症と診断・治療されていた頭位性めまいを主訴とする小脳梗塞例. 第68回日本めまい平衡医学会 2009, 11, 徳島.
 - 本橋 玲, 工田昌也, 鈴木 衛: マウス内耳におけるエストロゲンレセプター α 、 β の発現への加齢、性別の影響. 第19回日本耳科学会, 2009, 10, 8, 東京.
 - 工田昌也: 内耳障害とフリーラジカル: 薬剤による内耳障害治療の可能性. フォーラム富山「創薬」第30回研究会, 2010, 2, 16, 富山
 - 松田和徳, 佐藤 豪, 陣内自治, 戸田直紀, 武田憲昭: 当科における高齢発症メニエール病について. 徳島県地方部会第66回学術講演会, 2009, 3, 徳島.
 - 武田憲昭: 反復するめまいへの対応. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
 - 関根和教, 佐藤 豪, 今井貴夫, 武田憲昭: Epley法施行後の頭位保持時間. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
 - 今井貴夫, 真貝佳代子, 武田憲昭, 堀井 新: 方向交代性上向性眼振を示す中枢性頭位め