

C、D群では自発眼振を高率に認め、体平衡異常も認めた。これらの結果より、内リンパ囊の機能障害に抗利尿ホルモンV2 効果が加わることにより内リンパ水腫が増悪し、めまい発作を誘発すると考えられる。

メニエール病の臨床像に類似したモデル動物と考えられる。

E. 結論

内リンパ管・囊閉塞術を施行後4週間飼育後にデスマプレッシン $100\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下注することにより、メニエール病の臨床像に類似したモデル動物が作成できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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.

2. 学会発表

- 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。
- 田口大藏、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.
- ・田口大藏、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.

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

自発眼振発生頻度

	自発眼振	
	+	-
コントロール群	0	4
A群(手術群)	0	4
B群(デスマプレッシン群)	1	3
C群	4	0
D群	4	0

表1 各群における自発眼振発生頻度

内リンパ水腫の程度

	内リンパ水腫の程度			
	なし	軽度	中等度	高度
コントロール群	4			
A群(手術群)		4		
B群(デスマプレッシン群)		4		
C群		4	4	
D群			2	6

表2 各群における内リンパ水腫の程度

体平衡異常

動物	刺激性めまい	麻痺性めまい
C群 #5	あり	あり(先行)
C群 #6	あり(先行)	あり
C群 #7	なし	あり
C群 #8	なし	あり
D群 #5	あり(先行)	あり
D群 #6	あり	なし
D群 #7	なし	あり
D群 #8	なし	あり

内リンパ管・囊閉鎖術側への転倒を麻痺性めまいとした

表3 C, D群における体平衡異常

自発眼振の最大緩徐相速度

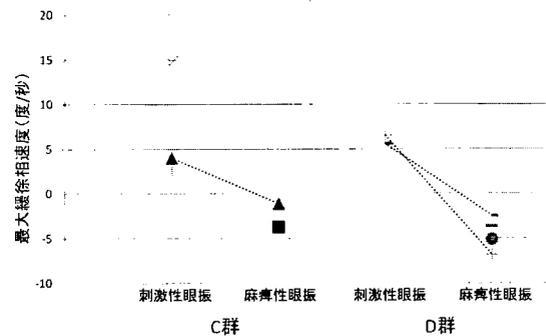


図1 C, D群における自発眼振の最大緩徐相速度

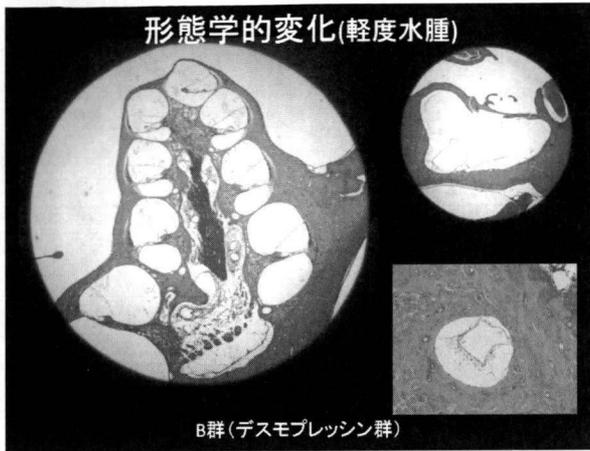


図2 軽度水腫例

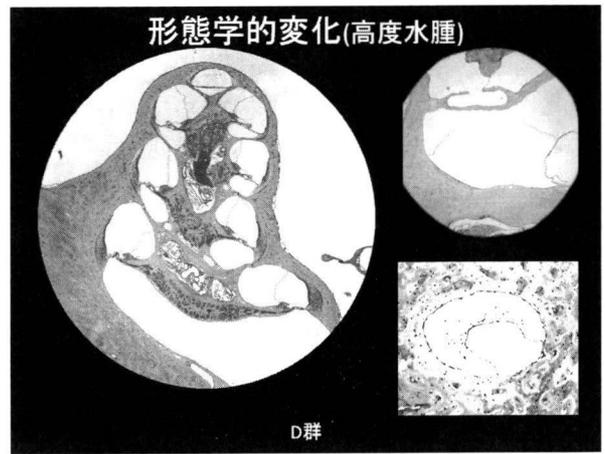


図4 高度水腫例

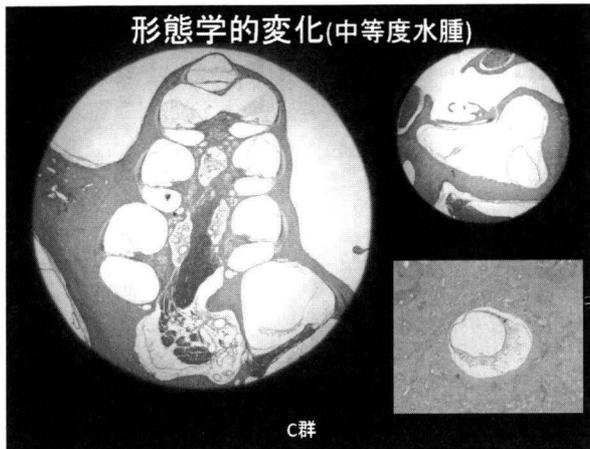


図3 中等度水腫例

研究要旨

一側前庭機能が急激に低下すると、激しいめまいや平衡障害が出現する（めまい急性期）。めまい急性期の治療は、心身の安静、鎮暈薬や制吐薬などの薬物による対処療法が主体となる。急性期を脱しても通常の代償過程と比較してめまいや平衡障害の程度が強い、あるいは改善が遅れている症例にはめまいリハビリテーション（前庭訓練）が適応となる。めまいリハビリテーションはこれまで、前庭代償を促進することを主目的に行われてきた。近年はこれに加え、自己受容器にも積極的に反復刺激を加え、前庭代償の促進のみならず、前庭系、視覚系、自己受容器などの相互作用を強化することも目的に行われるようになった。我々は自己受容器への入力を積極的に活用しためまいリハビリテーションの開発を目的に、自己受容器の、前庭眼反射系に対する影響について検討を加えている。これまでに、振子様回転刺激と体性感覚刺激を40分間同時に加えると、刺激後の半規管一眼反射の利得が低下することを報告している。今回は同様の刺激を20分間に短縮しても、40分間刺激時と同様の結果を得ることが出来た。半規管一眼反射の利得は被験者の覚醒状態に強く依存することが知られている。以前我々が用いていた40分間の刺激では、単調な振子様刺激によって生じる覚醒状態の低下の影響を無視することが出来なかった。今回刺激時間を半分の20分間にしても、同様の結果を得ることが出来た。前回の報告で得られた、上腕外側部に対する横方向の圧刺激による半規管一眼反射の抑制は、体性感覚刺激によるものであることを、改めて確認することが出来た。

A. 研究目的

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、体性感覚入力が半規管一眼反射に与える影響について検討を行っている。今回我々は、体性感覚刺激の様式を変更し、さらなる検討を加える。

B. 研究方法

健康成人16名を対象とした。振子様回転刺激と体性感覚刺激を20分間、同時に加えて刺激前後の半規管一眼反射の利得を比較検討した。回転様式は振子様回転刺激を用いた。周波数は0.32 Hz、最大角速度は60°/秒で行った。体性感覚刺激は、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、これを電磁石の力で被験者の両肩方向に動かすことによって加えた。体性感覚刺激を加えない状態で回転刺激を20分間加えたものをコントロールとした。眼球運動の記録にはビデオ眼振計を用いた。

（倫理面への配慮）

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われた（承認番号1147）。

C. 研究結果

体性感覚刺激を加えた群は、刺激前後で半規管一眼反射の利得の有意な低下を認めた（ $p < 0.05$ ）。コントロール群では、刺激前後で利得の変化を認めなかった。

D. 考察

一側前庭機能が急激に低下すると、激しいめまいや平衡障害が出現する（めまい急性期）。めまい急性期の治療は、心身の安静、鎮暈薬や制吐薬などの薬物による対処療法が主体となる。急性期を脱しても通常の代償過程と比較してめまいや平衡障害の程度が強い、あるいは改善が遅れている症例には前庭訓練（めまいリハビリテーション）が適応となる。前庭訓練はこれまで、前庭代償を促進することを主目的に行われてきた。近年はこれに加え、自己受容器にも積極的に反復刺激を加え、前庭代償の促進のみならず、前庭系、視覚系、自己受容器などの相互作用を強化することも

目的に行われるようになった。我々は自己受容器への入力を積極的に活用した前庭訓練法の開発を目的に、自己受容器の、前庭眼反射系に対する影響について検討を加えている。これまでに、振子様回転刺激と体性感覚刺激を40分間同時に加えると、刺激後の半規管一眼反射の利得が低下することを報告している。(三上公志, 他: Equilibrium Res 68: 28-33, 2009)。今回は、同様の刺激を20分間に短縮しても、40分間刺激時と同様の結果を得ることが出来た。半規管一眼反射の利得は、被験者の覚醒状態に強く依存することが知られている。以前我々が用いた40分間刺激では、単調な振子様刺激によって生じる覚醒状態の低下の影響を無視することが出来なかった。今回、刺激時間を半分の20分間にしても、同様の結果を得ることが出来た。前回の報告で得られた、上腕外側部に対する横方向の圧刺激による半規管一眼反射の抑制は、体性感覚刺激によるものであることを、改めて確認することが出来た。今後は他の部位、例えば、胸部や腹部に対する圧刺激について、同様の結果が得られるのかどうかについて検討を加える予定である。またこれら圧刺激が、耳石眼反射に対しても影響を与えるのかどうかについても検討を加える予定である。

E. 結論

自己受容器への入力を積極的に活用した前庭訓練法の開発を目的に、自己受容器の、前庭眼反射系に対する影響について検討を加えている。これまでに、振子様回転刺激と体性感覚刺激を40分間同時に加えると、刺激後の半規管一眼反射の利得が低下することを報告している。今回は同様の刺激を20分間に短縮しても、40分間刺激時と同様の結果を得ることが出来た。前回の報告で得られた、上腕外側部に対する横方向の圧刺激による半規管一眼反射の抑制は、体性感覚刺激によるものであることを、改めて確認することが出来た。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 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.

2. 学会発表

- ・ 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影響. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.

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

マウス内耳におけるエストロゲンレセプター (ER) α 、 β の発現と性別や加齢による変化を検討した。免疫化学組織的にマウス内耳における ER α 、 β の局在を若年マウスおよび高齢マウスにて雄雌それぞれで調査した。その結果、ER α 、 β はそれぞれ内耳の血管条、外有毛細胞、内有毛細胞、ラセン神経節、前庭神経節、前庭暗細胞、内リンパ嚢細胞の核に発現を認めた。ER の発現部位に性別と年齢差はなかったが、蛍光染色による染色強度は、ER α では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り、ER β では大きな違いはなかった。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。年齢の増加に伴い ER α 、 β の内耳への発現は減少し、これが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した。

前年度の研究でゲンタマイシンにより短期間でクプラが収縮し、膨大部壁との間に間隙が生じるなどの変化が起こり、このようなクプラの変化が難治性のクプラ結石症やメニエール病に伴うふらつきの原因になる可能性を示した。今回、クプラが収縮した場合の半規管の生理学的反応性の変化を観察した。ウシガエルクプラを半切して膨大部稜に戻した試料をクプラ収縮モデルとした。立ち上がり時間の異なる機械的内リンパ流動刺激を与えて、半規管神経電位を記録した。立ち上がりの遅い刺激では電位は著明に減少し、臨床上温度眼振反応と頭振り検査結果との乖離を裏付けるものとなった。BPPV に対する頭位治療後の体位抑制の必要性の有無を摘出卵形嚢斑で検証した。卵形嚢斑上に耳石塊を置き、その安定性を観察した。正常卵形嚢斑では耳石塊を置いた直後に固定した。耳石部分剥離卵形嚢斑では耳石塊を置いて3分後に固定した。耳石除去卵形嚢斑では耳石塊を置いて5分後に固定した。以上から、耳石置換法後の長時間の体位抑制は原則として不要と考えた。

A. 研究目的

1. エストロゲン受容体の前庭器内分布様式
マウス内耳におけるエストロゲン受容体 (ER) α 、 β の発現と性別や加齢による変化を明らかにする。
2. クプラ・耳石の形態変化による前庭病変
感覚細胞を刺激する付属器としてのクプラや耳石の形態異常による前庭障害の病態を明らかにする。BPPV に対する頭位治療後の体位抑制の必要性の有無を摘出卵形嚢斑で検証する。

B. 研究方法

1. エストロゲン受容体の前庭器内分布様式
8週齢の CBA マウス雄雌と 24 か月齢のマウス雄雌を使用した。側頭骨を摘出し固定後 Na-EDTA 液にて脱灰した。エタノールにて脱水し resin にて包埋し、 $4\mu\text{m}$ に薄切、トルイ

ジンブルーで染色した。免疫化学染色は 20% シュークローズ入り PBS に浸し、 $4\mu\text{m}$ に薄切しブロッキング処置後に抗 ER α ウサギポリクローナル抗体、抗 ER α マウスモノクローナル抗体、または抗 ER β ウサギポリクローナル抗体を一次抗体として使用、0.3% トリトン X-100 入り PBS に浸し保存した。その後 Alexa Fluor 488 抗ウサギ・ヤギ、または抗マウス・ウサギ二次抗体を作用させ Fluorescent Mounting Medium に封入した。同様のもので一次抗体を使用しないものを対照とした。観察は蛍光顕微鏡で行った。蝸牛、前庭有毛細胞、前庭暗細胞、前庭神経節などを若年マウスと老齢マウスの雄雌で蛍光強度を比較した。蛍光強度を視覚化し濃い強度を紫として表し、薄い強度を赤で表した。

2. クプラ・耳石の形態変化による前庭病変
リングル液内でウシガエルの後半規管を摘

出し、膨大部の卵形囊側からクプラを摘出した。摘出したクプラを水平方向に微細剪刀で半切し、その下半分を膨大部稜上に再挿入した。マイクロシリンジに接続した微細ポリエチレン管を半規管切断部に挿入し、機械的内リンパ流動によるクプラの刺激を行った。刺激は反膨大部方向へ5秒間で与える方法と1秒間で与える方法に分けた。クプラを摘出し、半切を行わずそのまま再挿入したものをコントロール群とした。

頭位治療後の耳石の安定性を調べるために卵形囊斑上に耳石塊を置き、その移動性を直後、3分後、5分後に観察した。なお、以上の実験は東京医科大学動物実験倫理規定を遵守した。

C. 研究結果

1. エストロゲン受容体の前庭器内分布様式

ER α 、 β はそれぞれ内耳の血管条、外有毛細胞、内有毛細胞、ラセン神経節、前庭神経節、前庭暗細胞、内リンパ囊の核に発現を認めた。血管条の辺縁細胞と外有毛細胞および神経節II型細胞ではER α の発現はわずかであった。ERの発現部位に性別と年齢の違いによるものはなかった。しかし蛍光染色による染色強度に相違はなかった。ER α では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り、ER β では大きな違いはなかった。高齢マウスではER α 、 β ともに雄雌どちらでも染色強度が減少していた。

2. クプラ・耳石の形態変化による前庭病変

クプラを半切した群では5秒間刺激での反応量は1秒刺激の約79%に減少した。しかし、反応持続時間は5秒刺激で延長した。クプラ半切群で1秒刺激したものでは、反応量はコントロールとほぼ等しかったが、持続時間は著明に短縮した。コントロール群では両刺激間で反応量の差を認めなかった。耳石の安定性の実験では、正常卵形囊斑では耳石塊を置いた直後に耳石は固定した。耳石部分剥離卵形囊斑では耳石塊を置いて3分後、耳石全剥離卵形囊斑では5分後に固定した。

D. 考察

1. エストロゲン受容体の前庭器内分布様式

前庭感覚細胞と前庭神経節へのER発現が明らかになり、エストロゲンは前庭機能の活動性を修飾することが考えられた。性差や加齢による前庭機能の相違については知られており、高齢男性は高齢女性に比べ前庭眼反射による姿勢保持が著しく劣る。また、更年期後の女性にエストロゲン補充療法を行うと、重心動揺検査が改善する。前庭にはER α もER β も存在し、加齢とともにその発現は低下することから、ERレベルの低下は高齢者の前庭機能の悪化と関係していると考えられる。

エストロゲンは耳石代謝にも重要な役割を果たしている。BPPVは女性に多く、年齢の上昇とともに増加する。再発性のBPPVに悩む50歳以上の女性に骨量減少や骨粗しょう症があると報告され、再発性BPPVと骨のカルシウム低下との関わりも示唆されている。卵巣摘出後は耳石層が障害され、高齢動物では耳石の数とカルシウム濃度が減少する。今回、前庭暗細胞のERが加齢により低下することが判明した。これが高齢動物での耳石の変化と関係していることが考えられる。カルシウムチャンネルのTRPV5とTRPV6は耳石代謝に重要な役割を担っているとされる。これらは内耳では前庭暗細胞と血管条に発現し、前庭のカルシウムの調節や吸収に関わっている。このチャンネルの障害はPendred症候群や耳石奇形(巨大化)など一部の前庭機能障害を起こすことが知られている。さらに、ER α は子宮のTRPV6を調節し、TRPV6はER α に依存してエストロゲンにより調節されている。今回ER α が高齢で減少することが判明したが、ER α の減少がTRPV6を減少させ、その結果耳石奇形や耳石の減少が生じると考えられる。更年期により急速にエストロゲンが減少し、それによりERが減少し、特にER α の減少は耳石の代謝障害を引き起こし、結果として高率にBPPVが発症すると考えられた。

2. クプラ・耳石の形態変化による前庭病変

クプラ半切後、緩徐な刺激の方が急速な刺激に比べて活動電位は小さくなった。クプラ

が縮小するとその運動様式も変化することが予想される。クプラが縮小した状態では、膨大部壁とクプラ間に間隙が生じ、内リンパ流動に対する感受性は低下する。また、カロリックテストは半規管麻痺の結果になると予想される。カロリックテストのCPには、従来の感覚上皮や神経の機能低下によるものとクプラの収縮によるものがあると考えられた。クプラが縮小すると swing-door 様運動に変化し、生理的刺激に対する VOR の閾値が上昇するだけでなく反応遅延も生じて、体動時浮遊感などの不安定症状の原因となる可能性がある。また、swing-door 様運動ではクプラ結石症が生じた場合、クプラ可動性の増加によって激しい眼振が起きると推察される。さらに、メニエール病において内リンパ水腫で膨大部壁が伸展すればクプラと壁に間隙が生じ、めまいの病像や検査所見に影響を与えることが考えられる。このように、クプラ自体あるいは周辺に形態的变化が起こると BPPV やメニエール病の病態や臨床像がより複雑で多様となり、クプラ異常を考慮しためまい診断が重要になると考えた。

正常卵形囊斑、耳石部分剥離卵形囊斑、耳石除去卵形囊斑いずれにおいても耳石塊を置いて5分以内の短時間で耳石は安定となった。以上から、頭位治療後の長時間の姿勢保持は原則として不要と考えられ、治療後の患者の活動性を低下させないという意味で重要である。

E. 結論

1. エストロゲン受容体の前庭器内分布様式

ER α 、 β は前庭神経節、前庭暗細胞、内リンパ囊の核に発現を認めた。蛍光染色強度では、ER α は雌の若年マウスで若年雄マウスより強く染まり、ER β では大きな違いはなかった。高齢マウスではER α 、 β ともに雄雌どちらも染色強度が減少していた。更年期により急速にエストロゲンが減少し、それによりERが減少し、特にER α の減少は耳石の代謝障害を引き起こし、結果として高率にBPPVなどのめまいが発症すると考えた。

2. クプラ・耳石の形態変化による前庭病変
クプラが収縮すると、立ち上がりの遅い刺激に対する半規管反応性が低下することがわかった。クプラのこのような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た。また、半規管感覚細胞が正常でもカロリック反応が低下する可能性が示唆された。クプラの形態変化を考慮し、めまいの病態やカロリックテストの意義を再検討する必要がある。

BPPV 頭位治療の効果はよく知られているが、頭位療法後、患者は姿勢保持や体位抑制を強いられることが多い。体位抑制の必要性につき摘出膜迷路を用いて実験を行った。5分以内で卵形囊斑上の遊離耳石塊は固定した。以上から、耳石置換法後の長時間の姿勢保持は原則として不要と考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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.
- 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* 129:155-160, 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.
2. 学会発表
- ・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.
- 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

めまいは、空間織の破綻によって生じる。空間織に重要な役割を担っている海馬とMST野について、in vitroでの虚血に対する脆弱性、in vivoでの前庭刺激や視覚刺激で生じるニューロン発火率の測定を行った。

海馬CA1領域に存在するplace cellは、前庭入力を介した位置情報を保持するが、この領域は虚血に対して脆弱とされている。脳血流障害による虚血が空間織の破綻に影響を与えると予想され、虚血保護作用の薬剤投与でめまいが軽減するモデルになると思われる。Ceftriaxon投与により、海馬CA1領域錐体細胞の遅発性神経細胞死が減少した。

MST野は運動視覚の最終中枢であるが、同時に前庭入力や滑動性眼球運動を司ることが知られている。空間織はこれら3つの入力を統合して認知される必要がある。複数の感覚を受けるMST野において、空間織が形成されると想定され、各種感覚刺激を受けてMST野のニューロンがどのように発火するかを調べた。現実世界では、体が前進（前庭刺激）すると周囲の景色（視覚刺激）は後退する。前庭と視覚とは反対方向に動くのが正常である。また体が右回転（前庭刺激）すると眼球は左回転（前庭動眼反射による眼球運動）する。MST野のニューロンは、前庭-眼球運動は、現実世界どおり反対方向、視覚-滑動性眼球運動も反対方向だが、前庭-視覚刺激では同方向に動き、全くの正反対で現実世界と合致しなかった。この矛盾は、眼球運動を中心に考えると理解される。

A. 研究目的

①海馬CA1領域における、虚血神経細胞死を保護する薬剤の有効性を確認する。

②MST野における、前庭、視覚、滑動性眼球運動の各刺激を加えたときの、単一ニューロンの反応を記録する。

B. 研究方法

①ラットの4 vessel occlusionによる全脳虚血モデルを使用した。 β -lactam系抗生物質をCeftriaxonを200 mg/kgで5日間連日腹腔内投与し、6日目に10分間の虚血負荷を行った後脳血流を再還流させ、虚血刺激後7日目に海馬を取り出し凍結切片(40 μ m)作成、TB染色を行った。染色された細胞数を残存細胞数として海馬CA1領域の錐体細胞数をカウントし、虚血性神経細胞死の評価を行った。さらに、同様に同一動物から得られた反対側の海馬から蛋白を抽出し、ウェスタンブロッティング法によりGLT-1蛋白の定量解析を行った。

②3次元を自由に動き回るプラットフォームに実験用サルを乗せ、コンピュータで動き

を制御した（前庭刺激）。眼前には巨大なスクリーンを設置し、オプティックフロー（視覚刺激）と滑動性眼球運動刺激（眼球運動）をプロジェクターより投影した。各刺激は連動し、体が右へ動くときに、視覚は左へ動いた。頭頂連合野のMST領域を同定し、タングステン針を刺入し単一ニューロン記録を行った。ニューロンの発火率から至適方向を算出した。

（倫理面への配慮）

実験動物については、群馬大学医学部、米ワシントン大学の動物実験倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

①虚血刺激7日目における残存海馬CA1錐体細胞は、生食を腹腔内投与したコントロール群の全脳虚血動物では正常の $23.0 \pm 4.0\%$ ($n = 8$)であったのに対し、Ceftriaxon投与群では $46.2 \pm 6.0\%$ ($n = 10$)であった。t-testによる統計学的検定において有意差を持って残存海馬CA1錐体細胞の増加が確認された ($p < 0.01$)。さらに、GLT-1抗体を用いたウェスタンブロッ

ティング法による蛋白定量解析の結果、Ceftriaxon投与群の海馬CA1領域では、生食投与のコントロール群と比較して 2.7 ± 0.8 倍($n=7$, $p < 0.01$)のGLT-1蛋白の増加が確認された。

②各種刺激を与えたときのニューロンの発火率から、至適運動方向をコンピュータにて計算し、刺激毎に比較検討した。1) 前庭と視覚：直線運動では、前庭刺激と視覚刺激とは現実世界に合致する方向が至適だった。例えば、あるニューロンは前進する前庭刺激と後退する視覚刺激の時に発火し、両者は反対方向だった。対して、回転運動では両者の刺激方向は現実世界に全く合致せず、正反対だった。例えば、右回転の前庭刺激と右回転の視覚刺激の時に発火した。2) 視覚と眼球運動：現実世界と合致し、両者は反対方向に至適な運動方向を持っていた。3) 前庭と眼球運動：前庭動眼反射を忠実に再現し、反対方向に至適だった。

D. 考察

① β -lactam系抗生物質によるグルタミン酸トランスポーターの発現増加により、グルタミン酸性興奮毒性を抑制し、神経保護作用が得られることが知られている。Ceftriaxon投与により、全脳虚血のin vivoモデルラットにおいて有意に海馬CA1領域錐体細胞の遅発性神経細胞死が減少した。これは、Ceftriaxon投与により、グルタミン酸トランスポーターのサブタイプの1つであるGLT-1蛋白が増加したためである。

②直線運動と回転運動では、ニューロンの振る舞いが異なることが示唆された。直線運動は、すなわち前進後退や上下左右へ直線的に動き、眼球の偏倚は僅かである。対して、回転運動では、前庭動眼反射から眼球は体の動きと正反対の方向に動くことが決められている。網膜上での結像を考えると、眼球の動く方向と視野の動く方向も正反対が自然である。前庭-眼球運動は正反対(現実世界と合致)方向、視覚-眼球運動も正反対(現実と合致)方向なので、残った前庭-視覚の運動が現実世界と合致すると矛盾が生じる。矛盾を解決するためには、前庭と視覚とは直接的な結びつきがなく、眼球運動を介して各々の至適方向が決められる仮説に辿り着く。

E. 結論

1) Ceftriaxon投与でGLT-1の発現が増加し、虚血性神経細胞死に対し神経保護的に作用すると考えられた。

2) MSTのニューロンは、直線運動と回転運動で振る舞いが異なり、前庭動眼反射が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。

F. 研究発表

1. 論文発表

• 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.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究要旨

メニエール病の病態の解明と新しい治療法の開発に対する基礎的検討として、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刺激性から麻痺性に移行する一過性の平衡障害を生じるモデルであり、その解析によりメニエール病のめまい発作の発症機序が明らかとなり、今後のメニエール病の病態の解明に大きく役立つものと考えられた。また、マウス内耳におけるプロスタノイドレセプターの発現様式を今回、初めて明らかにすることができ、プロスタノイドレセプターが内耳での様々な機能に関連しており、今後の、メニエール病の病態の解明やプロスタグランジンによる治療法の開発の基礎になるものと期待された。

A. 研究目的

メニエール病の病態の解明と新しい治療法の開発を目的に、基礎的研究として、メニエール病の新しい動物モデルの開発、プロスタノイドレセプターの内耳での局在、機能と病態との関連について検討した。

B. 研究方法

1) 新しいメニエール病動物モデルの作製

実験にはプライエル反射正常、8週齢のCBA/Jマウスを使用した。動物は3群に分け、group 1はバゾプレッシン(VP) 50 μ g/kg(体重)を1日1回、5日間連日投与、group 2は左耳に大腸菌由来リポポリサッカライド(LPS) 1mgを経鼓膜的に1日1回、VP 50 μ g/kg(体重)を腹腔内に1日1回、5日間連日投与した。これらの動物は薬剤の最終投与終了1日後に深麻酔下に断頭した。group 3はgroup 2の動物の薬剤の最終投与終了1日後に左耳に1:10,000 エピネフリンを経鼓膜的に鼓室内投与し、2時間後に深麻酔下に断頭した。その後、側頭骨を摘出、4%パラホルムアルデヒドにて固定後、EDTAで脱灰、エタノール系列にて脱水後、水溶性レジン(JB-4[®])にて包埋した。その後、通常の方法で切片を作製し、光学顕微鏡にて形態学的観察を行なった。

2) マウス内耳でのプロスタノイドレセプターの局在

実験にはプライエル反射正常のCBA/Jマウス、8週齢(体重約20g)を使用した。動物はネン

ブータルによる深麻酔下に4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定後、断頭、側頭骨を摘出した。試料はEDTAにて脱灰後、4 μ mの厚さで凍結切片を作製、DP、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄、FP、IP、TP、COX1、COX2に対する抗体を用いて、免疫染色を行い蛍光顕微鏡にて観察した。(倫理面への配慮)

実験に際しては広島大学動物実験等規則に従い、同委員会の承認(承認番号A06-149)を受けて行なった。

C. 研究結果

1) 新しいメニエール病動物モデルの作製

group 1: バゾプレッシン腹腔内投与

腹腔内にVP投与を行なった動物では蝸牛に軽度から中等度の内リンパ水腫の発現を認め、ライスネル膜のfoldingもしばしば認められた。前庭器では半規管内内リンパ腔の拡大が認められた。内リンパ囊の観察では内リンパ腔は拡大しており、上皮細胞の丈は低くなり、LISは縮小していた。

group 2: LPS+VP投与(Vモデル)

LPSとVPの両方の投与を行なった動物では蝸牛に軽度から中等度の内リンパ水腫の発現を認めた。内リンパ水腫は下方回転でも認められ、ライスネル膜のfoldingもしばしば認められた。前庭器では卵形囊、球形囊、半規管では内リンパ腔の拡大が認められた。内リンパ囊の内リンパ腔の大きさは正常~拡大まで様々であった。

group 3: Vモデル+エピネフリン投与

Vモデル動物にエピネフリンを投与した群

では、蝸牛に軽度から中等度の内リンパ水腫の発現、ライスネル膜の folding を認めた。前庭器では半規管で内リンパ腔の拡大を認めた。内リンパ囊では内リンパ腔の大きさは拡大していた。

この動物はエピネフリン投与後 5 分くらいよりエピネフリン投与反対側への偏倚傾向、同側に向かう眼振が認められたが、投与後 20 分位よりエピネフリン投与側への偏倚傾向、反対側に向かう眼振が認められた。

2) マウス内耳でのプロスタノイドレセプターの局在

蝸牛側壁では、血管条全体に EP₂、EP₄、FP、IP、COX1、基底細胞領域で DP、EP₁、EP₃、の発現が認められた。コルチ器では感覚細胞に DP、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄、FP、IP、COX1、支持細胞に EP₂、EP₃、EP₄、FP、IP、TP、COX1 の局在が認められた。蝸牛神経節では EP₃、EP₄、IP、COX1 が神経節細胞全体に、EP₂、TP、COX2 が神経節細胞細胞質に FP が神経節細胞核に認められた。

前庭器では前庭感覚細胞に EP₂、EP₄、FP、IP、TP、COX1 が、感覚細胞表面に EP₁、EP₃ が、暗細胞に EP₂、EP₄、FP、IP、COX1 が認められ、上皮下の神経では EP₂、EP₃、EP₄、FP、IP、COX1 が発現していた。前庭神経節では EP₁、EP₂、EP₃、EP₄、FP、IP、TP、COX1 が神経節細胞に認められ、IP、COX1 は核に多く、EP₂ は均一、EP₁、EP₃、EP₄、FP、TP は細胞質に強く認められた。

内リンパ囊では上皮細胞で EP₁、EP₂、EP₃、EP₄、FP、IP、COX1 の発現が認められた。

D. 考察

1) 新しいメニエール病動物モデルの作製

内リンパ水腫は内リンパの吸収障害や、産生過剰、あるいはその両者によって引き起こされるが、モルモット内リンパ囊、内リンパ管の閉塞により高率に内リンパ水腫が発生することが報告されて以来、内リンパ囊閉塞モデルは現在、代表的なメニエール病の動物モデルとして広く利用されている。一方、内リンパの分泌過剰による内リンパ水腫として中央階へのコレラ毒素の注入やアルドステロン、VP の全身投与により内リンパ水腫が発生することもよく知られている。これらの動物モデルの特徴として、内リンパ水腫や聴力障害

は程度の差はあれ、すべてのモデルで出現するものの、メニエール病の第一の特徴であるめまい発作は殆ど出現しないということがあげられる。我々が以前開発したアルドステロンと LPS を用いた A モデルは内リンパ水腫の作製に、内リンパの分泌過剰と吸収障害の両者を用いており、エピネフリンの投与により一過性の平衡機能異常が生じ、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。しかし、この A モデルでもメニエール病の発作期に認められるような刺激性の眼振を再現することはできなかった。この点を改良するために、今回は内リンパの分泌過剰を起こす方法に VP を用いた V モデルを作製した。VP は単独でも内リンパ水腫を形成し、実際のメニエール病の患者でも血中 VP 濃度が上昇していることは良く知られている。この V モデルにエピネフリンを投与することにより刺激性眼振の再現が可能となった。さらに内リンパ水腫の程度を内耳の各部位において計測した結果、今回のモデルでは前庭の他の部位に比べて半規管の水腫の程度が大きいことが明らかとなった。この結果と以前の A モデルにおいても平衡障害の出現するエピネフリン投与後には半規管の水腫が増大していること、我々と同様にモルモット内リンパ管閉塞モデルに抗利尿ホルモン V2 作動薬であるデスマプレッシンを投与した動物でも自発眼振を認めていることなどから、メニエール病のめまい発作の発現には半規管の水腫が大きく関与することが考えられた。

これまでの研究からは、内リンパ水腫のみではめまい発作は生じないと考えられており、側頭骨病理所見でも必ずしもすべてのメニエール病患者で内リンパ水腫が認められるわけではなく、反対に、内リンパ水腫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。実際、メニエール病患者は常にめまいを起こし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。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、内リンパ囊形成不全など、様々な原因からの内リンパ囊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内リンパ水腫が形成される。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前庭、とくに半規管の水腫が増大し、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。

2) マウス内耳でのプロスタノイドレセプターの局在

これまでの研究から内耳には各種のPRが存在することが報告されており、近年その機能についてもかなりのことがわかってきている。内耳に存在するPRとしてはEP₁、EP₄、FPが蝸牛に、FPが半規管、内リンパ管に存在することがすでに報告されている。また、その機能についてはFPが正常聴力の維持に関与し、EP₄は内耳障害軽減作用を有することが示唆されている。今回、8種類のPRの内耳での発現を検討した結果、そのすべてが程度の差はあれ内耳のいずれかの部分に存在することが明らかとなった。中でもEP₄、FP、IPは内耳の多くの部位で強く発現しており、これらのPRが内耳機能に強く関連していることが推察された。このうちEP₄についてはEP₄が抗アポトーシス、抗炎症、抗興奮毒性作用を持つことや、内耳でEP₄作動薬が急性感音難聴を予防することも報告されており、内耳障害に対するPGE₁の効果の一部はこれにより説明できると考えられた。これらの所見は突発性難聴に対するPGI₂の効果や、メニエール病に対するPGI₂やPGF_{2α}の効果にも当てはまり、内耳障害に対するPGの効果は内耳に存在するPRを介して生じると考えられた。また、各PRの作用を見るとDP、EP₂、EP₄、IPはcAMPを上昇させ、反対にEP₃はcAMPを低下させることが知られている。またEP₁、FP、TPは細胞内Caイオンを上昇させる^{1,2)}。臨床的には突発性難聴に対する効果ではPGE₁よりもPGI₂のほうが治療効果が高いとの報告もあり、これらのことを考えると内耳障害の治療にPGを使用する場合PGE₁よりもPGI₂あるいはEP₄作動薬の使用のほうが望ましいことが考えられた。PGF_{2α}に関しては作用機序にまだまだ不明な点が多く今後の検討が必要である。

E. 結論

メニエール病の基礎的研究として内リンパ水腫の発現と内耳血流を低下させることにより一過性の刺激性から麻痺性に移行する平衡機能障害を惹起する新しいメニエール病動物モデルの作製を行うことができた。また、内

耳でのPRの局在とその機能について検討した結果、内耳では様々な部位でPRが発現しており内耳機能の維持や内耳障害の回復に関与していることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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.
- 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 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: 155-160, 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.

2. 学会発表

- 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.
- 工田昌矢: 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.

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

・めまいによりもたらされる日常生活の障害の程度を客観的に評価できるアンケートを用い、ジフェニドールとベタヒスチンの効果を比較検討した。ジフェニドールとベタヒスチンは、ともに投与4週間後にめまいによりもたらされる日常生活における障害の全ての因子を改善させる傾向を認めた。ジフェニドールは全ての因子を有意に改善させた。ベタヒスチンは「因子1：めまいによる社会活動性の障害」および「因子5：めまいによる対人関係の障害」を有意に改善させたが、その他の因子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。

・アルコール性頭位眼振の3次元主軸解析を行い、誘発される眼振と頭位の関係を解析した。頭位の変化によりアルコール性頭位眼振の回転軸も変化した。アルコール性頭位眼振の回転軸は左右90度で水平成分が最も強く、0度に近づくに従って垂直成分が強くなった。アルコールによりクプラが軽くなり、頭位により最も刺激される半規管が変化するため、頭位眼振の回転軸が変化したと考えられた。臨床において内リンパ液の比重が変化する病態があれば、アルコール性頭位眼振と同様に頭位の変化によって頭位眼振の回転軸が変化すると推定された。

A. 研究目的

・めまい疾患の治療には抗めまい薬であるジフェニドールとベタヒスチンがよく用いられる。両薬剤ともランダム化コントロール試験が行われており、自覚症状をエンドポイントとした場合に実薬群は偽薬群と比べて有意な改善を認めている。一方、めまいの治療効果判定にはめまいの自覚症状の抑制のみならず、めまいによってもたらされる能力低下や日常生活における障害を考慮する必要がある。

今回、我々はめまいによりもたらされる日常生活の障害の程度を客観的に評価できるアンケートを用い、ジフェニドールとベタヒスチンの効果を比較検討した。

・持続性の方向交代性上向性眼振を呈する末梢性の病態として、近年はクプラ結石症が広く認められるようになってきた。一方、同様に方向交代性眼振を呈する病態として、アルコール性頭位眼振が以前より知られている。クプラ結石症とアルコール性ではその病態の違いにより、出現する方向交代性眼振の違いが見られる可能性がある。本研究では、アルコール性頭位眼振の3次元主軸解析を行い、誘発される眼振と頭位の関係を解析した。

B. 研究方法

・徳島大学耳鼻咽喉科学教室の関連病院である3施設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で、かつ、めまい感を訴える急性期・亜急性期の患者20名を対象とした。病院間での無作為化を行い、屋島総合病院耳鼻咽喉科を受診した患者（男性8名、女性4名、平均年齢60.4歳）にはジフェニドール（25mg×3/日）を投与し、JA高知病院耳鼻咽喉科および国立病院機構高知病院耳鼻咽喉科を受診した患者（男性0名、女性8名、平均年齢61.9歳）にはベタヒスチン（6mg×6/日）を4週間投与した。他の鎮暈剤、脳循環改善薬およびステロイド剤などとの併用は原則として行わなかった。ただし、既に使用している場合には、用法、用量を変更せずに投与した。

対象とした20名に4週間ジフェニドールまたはベタヒスチンを投与し、投与開始時と投与4週間後に「めまい・ふらつきのアンケート」の回答を用い、めまいによりもたらされる日常生活の障害の改善度の評価を行った。

・対象は健常成人5人（年齢26歳～39歳）

とした。アルコール摂取し摂取後 30 分～1 時間程度でアルコール性頭位眼振が誘発されたことを確認し、アルコール性頭位眼振の画像を撮影した。アルコール性頭位眼振は仰臥位で頭部を 30 度上げ、頭部を右 90 度、右 45 度、左 90 度、左 45 度の 4 頭位に捻転した各頭位で撮影した。撮影したアルコール性頭位眼振は、我々が開発した 3 次元主軸解析法を用い、それぞれの頭位における頭位眼振の回転軸を解析し比較検討した。

(倫理面への配慮)

- ・解析に当たっては患者のプライバシーに配慮し、匿名化を行った。
- ・健康成人を被検者とし、インフォームドコンセントを得てから検査を行った。

C. 研究結果

・因子 1 「めまいによる社会活動性の障害」はジフェニドール投与群とベタヒスチン投与群の両群において投与 4 週間後には有意に改善しました。因子 2 「めまいを増悪させる身体の動き (頭位、視覚)」はジフェニドール投与群において投与 4 週間後には有意に改善した。

因子 3 「めまいによる身体行動の制限 (全般的、体動)」と因子 4 「めまいを増悪させる身体の動き (頭位、視覚)」はジフェニドール投与群において投与 4 週間後には有意に改善した。しかし、ベタヒスチン投与群においては有意な改善を認めなかった。

因子 5 「めまいによる対人関係の障害」はジフェニドール投与群とベタヒスチン投与群の両群において投与 4 週間後には有意に改善した。因子 6 「めまいによる不快感」はジフェニドール投与群において投与 4 週間後には有意に改善した。

・右 90 度頭位では水平成分が主となる右向きの眼振が、右 45 度では右向きの水平成分と上眼瞼向きの垂直成分が混在した眼振が認められた。左 90 度頭位では水平成分が主となる左向きの眼振が、左 45 度では左向きの水平成分と上眼瞼向きの垂直成分が混在した眼振が認められた。右 90 度頭位では右向き眼振、左 90 度頭位では、左向き眼振となり、方向交代性下向性眼振が誘発された。頭位の変化により PAN の回転軸は変化し、アルコール性頭位眼振の回転軸は左右 90 度で水平成分が最も

強く、0 度に近づくに従って垂直成分が強くなった。

D. 考察

・ジフェニドールは薬理的に抗めまい作用に加え、めまいに伴う悪心・嘔吐を抑制する作用を有している。めまいに伴う悪心・嘔吐の改善に伴うめまいを身体の動きや身体活動の制限・不快感を改善させ、身体的な自覚症状の改善に伴う、めまいによる社会活動性の障害・感情障害・対人関係の障害を改善させたものと思われる。

一方、ベタヒスチンは薬理的に前庭代償を促進することにより抗めまい作用を有している。因子 1・5 のめまいによる社会活動性の障害や対人関係の障害を有意に改善させたが、その他の因子の改善に有意差は認めなかった。これは、前庭代償の促進によるゆっくりとした前庭不均衡の回復が、めまい症状そのものの改善よりも、めまいにより生じていた社会活動性や対人関係の障害の改善として顕著に現れた可能性があるのではないかとと思われる。また、ベタヒスチンはその薬理学的作用から 2 ヶ月以上の比較的長期投与を推奨している報告もある。今回の検討は投与後 4 週間で検討しており、ベタヒスチンのめまいにより引き起こされる日常生活の障害に対する効果は、さらに長期間の投与における効果を検討する必要があると思われる。

・アルコール性頭位眼振は、頭位にて眼振の回転軸が変化した。これは、全てのクプラが内リンパ液よりも軽くなり、頭位により最も刺激される半規管が変化するため、頭位眼振の回転軸も変化したと考えられた。一方、クプラ結石の場合はクプラ結石症によって誘発される頭位眼振は、頭位にて眼振の回転軸は変化しないと報告されている。これは、耳石が付着した半規管は固定されているため、頭位眼振の回転軸は変わらないと考えられる。また、アルコール性頭位眼振の回転軸は、左右 90 度の頭位でも水平方向への眼振ではなく、少し垂直成分が混在していた。これは、全ての軽くなったクプラによって誘発される眼振だけでなく、アルコールの中枢前庭系への影響で頭位に依存しない下眼瞼向きに緩徐相を持つ垂直成分が出現していることを示唆していると思われる。

E. 結論

・ジフェニドールとベタヒスチンは、ともに投与4週間後にめまいによりもたらされる日常生活における障害の全ての因子を改善させる傾向を認めた。ジフェニドールは全ての因子を有意に改善させた。ベタヒスチンは「因子1:めまいによる社会活動性の障害」および「因子5:めまいによる対人関係の障害」を有意に改善させたが、その他の因子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。

・頭位の変化によりアルコール性頭位眼振の回転軸も変化した。アルコール性頭位眼振の回転軸は左右90度で水平成分が最も強く、0度に近づくに従って垂直成分が強くなった。アルコールによりクプラが軽くなり、頭位により最も刺激される半規管が変化するため、頭位眼振の回転軸が変化したと考えられた。臨床において内リンパ液の比重が変化する病態があれば、アルコール性頭位眼振と同様に頭位の変化によって頭位眼振の回転軸が変化すると推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・Shojaku S, 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 define Meniere's disease over time in Japan: a long-term survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee fo Japan, formerly the Meniere's Disease Research Committee of Japan. *Acta Otolaryngol*, 129:155-160, 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.
- ### 2. 学会発表
- ・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まい症例. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
 - ・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, 2009, 10, 東京.
 - ・御堂義博, 今井貴夫, 関根和教, 武田憲昭, 猪原秀典, 中前幸治: 新しい眼球運動解析システム(2). 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
 - ・松田和徳, 関根和教, 雫 治彦, 植村哲也, 佐藤 豪, 武田憲昭: 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ー日常生活障害度の改善の評価ー. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
 - ・今井貴夫, 真貝佳代子, 北原 紘, 西池季隆,

堀井 新，武田憲昭，猪原秀典：四種類の頭位・頭位変換眼振を示した良性発作性頭位めまい症例．第68回日本めまい平衡医学会，2009，11，徳島．

- ・千田いづみ，関根和教，松田和徳，藤本知佐，武田憲昭：アルコール性頭位眼振の3次元主軸解析．第35回四国四県地方部会連合学会，2009，12，徳島．

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