

研究要旨

1) 何らかの原因で一側内リンパ嚢に V2R 遺伝子が過剰発現し、その下流の cAMP 活性が上昇していることが内リンパ水腫発症の基礎的背景として重要であり、ストレス環境下で血中抗利尿ホルモン上昇を来した際、一側メニエール病もしくは同側型遅発性内リンパ水腫を発症する可能性が示唆された。2) 難治性メニエール病に対する内リンパ嚢開放術後に気骨導差の認められた症例では、聴力改善成績が有意に優れており、この気骨導差は内リンパ嚢が前庭水管まで広範囲に削開開放できていることを意味し、術後経過の指標として有用であると示唆された。最近、Merchant の第 3 の内耳窓仮説が提唱されているが、術後の気骨導差の発生機序として内リンパ嚢開放部位が第 3 の内耳窓となっている可能性が考えられた。3) 左上半規管裂隙症候群の 1 例に対して経乳突アプローチによる resurfacing 手術を行った。術前に観察された右下向き回旋性の自発眼振および外耳道加圧による眼振は消失し、自覚的なめまいも完全に緩解した。4) 健常者を含む 222 耳分の内耳 MRI 画像を用いて、内耳の標準的な 3 次元形態画像「内耳テンプレート」を作成した。蝸牛～前庭部分の形態的な個人差は極めて少ないものの、一方、半規管の直径については明らかな個人差が認められた。5) ガドリニウム鼓室内注入 MRI 検査により、突発性難聴発症後に 2 次性に発生した内リンパ水腫を同定した。本検査は、メニエール病のみならず、さまざまな内耳疾患に併発する内リンパ水腫の検出に有用である可能性が示唆された。6) 方向交代性上向性眼振症例（以下 AH-BPPV）と方向交代性下向性眼振症例（以下 GH-BPPV）の自然経過を比較したところ、AH-BPPV は GH-BPPV に比べ難治とは言えず、治癒機転としては、水平半規管クプラ結石が水平半規管の近位部もしくは遠位部を經由して前庭に移動すると考えられた。7) 両側内耳破壊ラットに対して前頭葉機能を反映するタスクを負荷したところ、両側前庭障害によって前頭葉に関連する注意機能障害と海馬に関連する空間認知障害の両者が生じる可能性が示唆された。

A. 研究目的

1) 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を検討するため、一側メニエール病および同側型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 活性を検索した。2) 難治性メニエール病に対して内リンパ嚢手術を行った際、術後遠隔期に鼓膜、鼓室所見に異常を認めないにもかかわらず、低周波数領域の気骨導閾値差を呈する症例をしばしば経験する。術後 2 年以上経た症例に対して諸検査を施行し、気骨導差の発生機序について検討を加えた。3) 1998 年 Minor らが最初に報告した上半規管裂隙症候群（SCDS）は、いわ

ゆる 3rd mobile window の存在により聴力低下、めまい、眼振を呈する疾患である。今回われわれは、経乳突アプローチで外科治療を行った SCDS 症例を経験したが、手術前後での聴覚・平衡機能の解析からその眼振発生機序を推察した。4) 希釈ガドリニウム（Gd）を鼓室内投与する内耳造影 MR 検査に代表される内耳 MRI 画像を用いた研究が増加している。従来は個々の症例ごとに読影を行ってきたが、読影や画像処理に熟練を要し、また主観的要素が含まれる可能性があった。標準的な内耳形態の画像（内耳テンプレート）を作成するために、多数の内耳 CISS (Constructive Interference with Steady State) 画像を収集した。5) 突発性難聴発症後に 2 次性の内リンパ水腫形成が起こるかどうか検討するため、ガドリニウム鼓室内注入による造影 MRI 検査

を施行した。6) 方向交代性上向性眼振症例(以下 AH-BPPV)は水平半規管のクラ結石がその病態と考えられており、方向交代性下向性眼振症例(以下 GH-BPPV)に対するLempert法のようないくつかの頭位治療の報告があるが、その治療成績はGH-BPPVに対するものよりも悪いとされる。我々はGH-BPPVの自然経過をすでに報告している(Neurology, 2005)。当研究では、AH-BPPVはGH-BPPVに比べ、自然経過も悪いのかどうかを検討した。7) ラット、ヒトにおいて末梢前庭機能障害が空間記憶に影響を及ぼすことが確認され、前庭入力系の変化による海馬での分子生物学的、電気生理学的変化の解析が進み、前庭入力系と海馬の関連が明らかになってきた。一方、末梢前庭機能破壊が注意機能(attention)に及ぼす影響については未だ研究されていないため、本研究では前頭葉の機能に関連するタスクを用いてラットの両側内耳破壊が注意機能にどのような影響を及ぼすかを検討した。

B. 研究方法

1) 難治性と診断され内リンパ嚢手術を受けたメニエール病12例、遅発性内リンパ水腫6例を対象とした。生体材料の使用に関しては、大阪大学医学部附属病院倫理委員会により承認を得た(承認番号:0424)。内リンパ嚢組織からtotal RNAを抽出し、V2R遺伝子のプライマーを用いた定量PCR法により、内リンパ嚢組織におけるV2Rの遺伝子発現量を測定した。メニエール病3例の培養内リンパ嚢組織を対象とし、日本ジェネティクス社の蛍光アッセイ・キットを用い、内リンパ嚢組織におけるcyclic AMP活性を検索した。両実験の対照群は便宜上、聴神経腫瘍患者の内リンパ嚢とした。2) 難治性メニエール病に対して内リンパ嚢手術を行い術後2年以上観察し得た症例で、2008年4月から2009年3月までの間に、純音聴力検査、中内耳ターゲットCTをほぼ同日に行うことのできた50例(男性24例、女性26例。平均年齢53.1歳)を対象とした。気骨導差あり(ABG(+))は便宜上、250Hz、500Hz、1000Hzの周波数領域の平均が20dB以上とした。手術所見は主として、術中に裏面骨が確認された(OPC(+))か否かを検討した。中内耳ターゲットCT所見は主として、前庭水管を含む水平断スライスの上下を併せた3mmにおいて、

後半規管後下方の脳硬膜露出が確認された(PFD(+))か否かを検討した。めまい発作完全抑制例もしくは10dB以上の聴力改善例をそれぞれVS(+))もしくはHG(+))とし、気骨導差との相関を検討した。3) 症例は81歳男性で、「外耳道加圧・減圧によるめまい」を主訴として精査目的で当科を受診した。純音聴力検査では、約55デシベルの左右差のない両側感音難聴を認めた。初診時にはフレンツェル眼鏡下で明らかな自発眼振、外耳道加圧による眼振の出現は確認できなかった。CT画像で左上半規管に裂隙を確認し、SCDSの診断に至った。カロリック検査では左半規管麻痺(CP)を認めた。保存的治療で経過を見ていたが、症状の増悪が著明で、日常生活動作に大きな支障を来すようになり外科治療の適応となり、同時に、手術前後での聴覚・平衡機能検査の解析を行った。4) 2007-2009年に大阪大学・耳鼻咽喉科を受診し、院内(59例)または近隣他院(52例)にて内耳MRI(CISS)を撮影、内耳形態に異常を認めなかった7-79歳の男性43名・女性66名、および健常者2名の内耳CISS画像を用いた。患者群の疾患内訳は、突発性難聴29名、メニエール病25名、難聴16名、めまい症13名、遅発性内リンパ水腫9名、耳鳴7名、聴神経腫瘍4名、BPPV3名、顔面神経麻痺2名、頭痛1名であった。内耳CISS画像は1.5テスラまたは3テスラのMRI装置で撮影されており、ほとんどが0.4×0.4×0.5mm程度の分解能のものであった。111名222耳分の画像からMRIcroおよびMATLAB上で動作する自作プログラムを用いて内耳部分を切り出し、次いで0.31×0.31×0.31mmの分解能へリサンプリングした。また、左耳画像は左右反転して右耳の向きとした。222耳分の画像をSPM2のcoregister機能を使って、ある健常者1人の右内耳画像に重ね合わせ、それらの平均voxel値を揃えたあと加算平均した。次いでSPM2のNormalize機能を用いて、先ほど作成した加算平均画像をターゲットとして、元の内耳画像を解剖学的標準化した。Normalize処理が終わった画像222耳分を、平均voxel値を揃えたあと加算平均し内耳テンプレートとした。5) 鼓室内ゲンタマイシン投与前のメニエール病確実例9例、鼓室内ステロイド投与前の突発性難聴8例を対象とした。仰臥位で鼓膜切開後、患側中耳に8倍希釈オムニスキャンを約0.5ml注入、1時間仰臥位を保たせ、24時間後にGE

製 3T-MRIユニットで、CISS(1mmスライス、0.5mm毎)およびFLAIR画像(2mmスライス、2mm毎)を軸位で撮像した。得られた画像は、MRIcro、SPM2及びMATLAB上で動作する自作プログラムで解析した。CISS画像は内/外リンパを合わせた内耳全体のアウトラインを見るのに有用な画像であり、これを解剖学的指標とし、該当するFLAIR画像で透亮像の有無を検討した。二人の医師が別々に画像診断を行い、透亮像の有無すなわち内リンパ水腫の有無に関して診断した。6) 症例は2001年4月から2003年11月に関連病院耳鼻咽喉科にてAH-BPPVと診断された男性7名、女性7名(平均年齢59歳)である。初診時の問診により頭位めまいの発症時期を確認した後、2週間ごとの再診を指示した。再診時に頭位眼振検査を行い、頭位眼振が消失していればいつの時点でめまい症状が消失したか確認し、めまい症状の出現日からめまい症状の消失日までの日数を検討した。7) Wistarラットを用い、両側内耳破壊(BVD)群10匹、シャム手術群10匹の2群で、前庭代償の完成した術後6ヶ月の時点で実験開始とした。まず5CSRTT(5-choice serial reaction time task; 5CSRTT)のトレーニングを各ラットに毎日1セッション行い、それぞれが課題の達成基準(正選択率>70%かつ無視<20%、それが3日間連続つづくこと)に達したところで課題を遂行した。

C. 研究結果

1) 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活性は基礎的に有意に上昇しており、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。2) 術後ABG(+)症例は25例(50.0%) (術前は全例ABG(-))、術中OPC(+)症例は36例(72.0%)、中内耳ターゲットCTでPFD(+)症例は30例(60.0%)であった。各症例の各検査時期における手術成績はVS(+)が42例(84.0%)、HG(+)が20例(40.0%)であった。気骨導差の有無と手術所見に関して有意な相関が認められた(χ^2 乗検定: $p<0.05$)。気骨導差の有無とCT所見に関しては有意な相関が認められなかった(χ^2 乗検定: $p>0.05$)。気骨導差の有無と手術成績に関して、めまい抑制成績は有意な相

関は認められなかったが(χ^2 乗検定: $p>0.05$)、聴力改善成績は有意な相関が認められた(χ^2 乗検定: $p<0.05$)。3) 術前のカロリック検査では左半規管麻痺(CP)を認め、眼球運動の解析により右下向き、軽度回旋性の自発眼振が確認された。また、外耳道加圧により眼振の水平方向成分は右向きから左向きに変化した。初診時の純音聴力検査では約55デシベルの左右差のない両側感音難聴を認めた。左聴力は変動性難聴を呈し、低音〜中音域に気導-骨導差を認めるようになった。術後の眼球運動解析では、自発眼振の消失が確認され、外耳道加圧時の眼振出現も見られなかった。骨導聴力には手術前後で変化は見られなかった。自覚的なめまいは完全に消失した。4) 第一段階のCoregister機能にて222耳の画像を重ねる際には、蝸牛〜前庭の形態のパラツキはほとんど見られなかったが、一部被験者において特に後半規管の大きさが小さい場合があり、他の被験者の内耳画像へ重ね合わせる際にずれが認められる場合があった。第二段階のNormalize機能を用いた重ね合わせの際は、蝸牛・前庭・半規管の形態は正しく変換され、ずれはほとんど認めなかった。5) 2名の診断医の間で、内リンパ水腫の有無に関して診断が相違することはなかった。メニエール病では9例中8例で内耳のいずれかの部位に内リンパ水腫を認めた。突発性難聴では8例中2例で内リンパ水腫を認めた。メニエール病における内リンパ水腫陽性率と突発性難聴における内リンパ水腫陽性率には有意な差を認めた。6) AH-BPPVの自然寛解までの日数は平均13日、中央値7日であった。以前の研究にてGH-BPPVの自然寛解までの日数は平均16日、中間値7日であったことを報告している。7) >70%の正選択率に到達するまでにBVD群は48日かかり、シャム手術群の30日に比べ、有意に長い期間を要した。また正反応数はBVD群ではシャム手術群より有意に少なく($p=0.006$)、誤反応数も有意に多かった($p=0.00$)。一方で、無視(omission)数と尚早反応(premature response)数は両群に差がなく、また衝動反応(perseverative response)数はBVD群で有意に多かった。

D. 考察

1) 何らかの原因で一側内リンパ嚢に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症の基礎的背景として重要であり、ストレスの非常に多い生活環境下で血中抗利尿ホルモン上昇を来たした際、一側メニエール病もしくは同側型遅発性内リンパ水腫を発症する可能性が示唆された。2) 術中に裏面骨が確認できた症例では、術後気骨導差が有意に認められた。また術後気骨導差の認められた症例では、聴力改善成績が有意に優れていた。これらの結果から、術後に生じる気骨導差は内リンパ嚢が裏面骨付近の前庭水管まで広範囲に削開開放できていることを意味し、術後経過の指標として有用である可能性が示唆された。3) 本症例では左上半規管に裂隙を認めたが、眼振の下向き垂直性成分の発生機序としては左上半規管刺激が推察された。眼振の右向き水平成分の発生機序としては、裂隙により生じた内耳リンパ液流動の異常が長期間存在したため、左外側半規管の機能低下が惹起されたものと推察された。感音難聴の発症機序としては、加齢変化に加え、長期間の内耳リンパ液流動の異常の影響が、気導-骨導差の機序としては、3rd mobile windowの存在、2次性内リンパ水腫の可能性も推察された。4) 健常者を含む222耳分の内耳MRI画像を用いて、内耳の標準的な3次元形態画像「内耳テンプレート」を作成したところ、蝸牛～前庭部分のずれがほとんど見られなかったことから、この部分の形態の個人差は極めて少ないものと考えられた。一方、半規管の直径については明らかな個人差が認められた。5) 突発性難聴等の多様な内耳疾患後に、2次性に内リンパ水腫が引き起こされることが考えられた。6) AH-BPPVはGH-BPPVに比べ難治とは言えなかった。水平半規管のクプラに付着したクプラ結石はクプラからはずれ水平半規管の近位部を経由して前庭に結石がもどる症例、逆に遠位部を経由して前庭に結石がもどる症例が存在すると考えられた。7) 両側内耳破壊群では注意機能障害が生じることが示唆された。しかし、単に注意力のみの障害とするならばBVD群ではomission数が増加し正選択率が低下しているはずであるが、BVD群ではシャム群と比べomission数には差がなく、注意機能障害によるものだけでは説明がつかない。一方、過去に両側内耳破壊により空間認知力障害が生じることが示されていることから、

今回の結果は前頭葉の注意機能+海馬の空間記憶機構におきた障害によると考察できる。

E. 結論

1) メニエール病の治療戦略として、日々のストレスを軽減させるような生活指導、心理療法、有酸素運動療法、水分大量摂取による抗利尿ホルモン値降下療法、さらには内リンパ嚢におけるV2R-cyclic AMP細胞内情報伝達系に対する遺伝子療法が期待され、今後の当研究班活動において進めていく予定である。2) 当科の内リンパ嚢開放術では、可能な限り前庭水管付近まで骨削開が行われ、内リンパ嚢は広く開放されている。最近、前庭水管拡大症、上半規管裂隙症候群にしばしば観察される低周波数領域の見かけ上の気骨導差は内耳骨欠損部位の存在により生じるといふ、Merchantの第3の内耳窓仮説が提唱されているが、本術後に生じる気骨導差に関しても内リンパ嚢開放部位が第3の内耳窓となっている可能性が考えられた。3) 半規管裂隙症候群(SCDS)の1例に対して、経乳突アプローチによるresurfacing手術を行ったところ、術前に観察された右下向き回旋性の自発眼振および外耳道加圧・減圧による眼振は術後消失した。同時に、自覚的なめまい、頭位・体位変換時のめまいもほぼ完全に術後消失した。左上半規管の裂隙による左半規管内での内耳リンパ液流動の異常による、左上半規管刺激および左外側半規管の機能低下が示唆された。4) 現時点では個別の計算は行えていないが、今後はテンプレートを活用し、半規管の直径・半規管間の角度の自動計算、バラツキの数値化などを行う予定である。また、内耳造影MRI法で得られた画像の断面が内耳のどの部分かを図示可能であり、被験者によってMRI画像の断面位置・方法が異なる場合でも、内耳のどの部分が表示されているかを3D画像上で直感的に理解できるようになった。5) ガドリニウム鼓室内注入MRI検査は、メニエール病のみならず、さまざまな内耳疾患に併発する内リンパ水腫の検出に有用であると考えられた。6) 方向交代性上向性眼振症例(以下AH-BPPV)と方向交代性下向性眼振症例(以下GH-BPPV)の自然経過を比較したところ、AH-BPPVはGH-BPPVに比べ難治とは言えず、治療機転としては、水平半規管クプラ結石が水平半規管の近位部もしくは遠位部を経由して

前庭に移動すると考えられた。7) 両側内耳破壊ラットに対して前頭葉機能を反映するタスクを負荷したところ、両側前庭障害によって前頭葉に関連する注意機能障害と海馬に関連する空間認知障害の両者が生じる可能性が示唆された。前庭機能の障害により能動行動に影響が出ることが予測されることから、めまい患者における QOL 改善のための治療やめまいのリハビリテーション法の開発に際して、注意力障害や能動行動障害の改善にも留意することの重要性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・土井勝美：めまい. ガイドライン外来診療 2009、日経メディカル、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.
- ・將積日出夫, 渡辺行雄, 八木聰明, 高橋正紘, 竹田泰三 : 厚生労働省前庭機能異常調査研究班によるメニエール病確実例の疫学調査結果. 第109回日本耳鼻咽喉科学会, 2008, 5, 大阪.
- ・大崎康宏, 土井勝美, 川島貴之, 堀井 新, 北原 紘, 猪原秀典 : 両側メニエール病・対側型遅発性内リンパ水腫症例における両側内耳造影MR画像の検討. 第19回日本耳科学会, 2009, 10, 東京.
- ・北原 紘, 堀井 新, 木澤 薫, 前川千絵, 川島貴之, 大崎康宏, 佐藤崇, 土井勝美, 猪原秀典 : 内リンパ嚢手術後に生じる低周波数領域の気骨導閾値差. 第19回日本耳科学会, 2009, 10, 東京.
- ・北原 紘, 前川千絵, 木澤 薫, 堀井 新, 土井勝美 : メニエール病内リンパ嚢における水代謝関連分子動態. 第110回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
- ・土井勝美 : 内リンパ嚢開放術. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
- ・今井貴夫 : 方向交代性上向性眼振. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
- ・堀井 新 : 心因性めまい. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
- ・堀井 新, 北原 紘, 大崎康宏, 今井貴夫, 猪原秀典 : 難治性BPPVにおける眼振タイプの移行と内耳MRI. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
- ・増村千佐子, 猪原秀典, 堀井 新, Zheng-Y, Darlington-C, Smith-P : ラット両側内耳破壊が5 choice serial reaction time task に及ぼす影響. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
- ・西村将彦, 土井勝美, 柿木章伸, 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68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
- ・前川千絵, 北原 紘, 木澤 薫, 岡崎鈴代, 増村千佐子, 今井貴夫, 土井勝美, 猪原秀典, 堀井新 : メニエール病および遅発性内リンパ水腫における内リンパ嚢水代謝異常. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
- ・大崎康宏, 北原 紘, 今井貴夫, 猪原秀典, 堀井新 : Geberal Electric社製3テスラMRI装置を用いた内耳造影画像. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
- ・宮部淳二, 宮口 衛, 堀井 新, 大崎康宏, 北原

2. 学会発表

糺, 今井貴夫, 土井勝美, 猪原秀典: 2次性と思われる内リンパ水腫を画像的に確認できた突発性難聴. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.

- ・北原 糺, 吉波和隆, 川島貴之, 今井貴夫, 大崎康宏, 木澤 薫, 増村千佐子, 岡崎鈴代, 前川千絵, 土井勝美, 猪原秀典, 堀井 新: 内リンパ嚢手術後および半規管遮断術後に生じる低周波数領域の気骨導差. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
- ・真貝佳代子, 今井貴夫, 北原 糺, 猪原秀典: 良性発作性頭位めまい症の眼振の時定数からみた病態の分類. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
- ・今井貴夫, 北原 糺, 西池季隆, 猪原秀典, 真貝佳代子, 堀井 新, 武田憲昭: 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.
- ・吉波和隆, 北原 糺, 今井貴夫, 大崎康宏, 増村千佐子, 木澤 薫, 岡崎鈴代, 前川千絵, 土井勝美, 猪原秀典, 堀井 新: 難治性BPPV患者の責任半規管の同定と半規管遮断術. 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

- 1 ロリプラム局所投与により、前庭神経節細胞にCREBリン酸化を誘導できるかを検討した。ロリプラム局所投与は前庭神経節細胞にCREBリン酸化を誘導したが、前庭機能、前庭神経節細胞の形態にはなんらかの障害を示す可能性が示唆された。
- 2 ポリフェノールであるResveratrolの有毛細胞保護効果について検討した。Resveratrolの添加がアミノグリコシドによる有毛細胞障害を有意に抑制し、その作用機序の一つとして、有毛細胞におけるResveratrolのヒドロキシラジカルの産生抑制が明らかになった。
- 3 サブスタンスP局所投与による末梢前庭保護効果について検討した。サブスタンスP投与により、AMPA障害後の自発眼振数は有意に抑制された。またVOR測定により、機能的にも保護効果を示すことが明らかとなった。
- 4 video-oculography (VOG)による視標追跡検査において、パソコンのプログラムから刺激を出し、同時に記録を行うことにより、刺激と記録を同期させる試みを行った。刺激と記録を同期させることにより刺激の情報が直接記録に反映されることによって、より正確に結果の定量的解析を行うことができた。

A. 研究目的

- 1) ロリプラム局所投与により、前庭神経節細胞にCREBリン酸化を誘導できるかを検討する。
- 2) アミノグリコシドによる有毛細胞障害に対するResveratrolの保護効果について検討する。
- 3) AMPAによる末梢前庭障害に対するサブスタンスP局所投与の保護効果について検討する。
- 4) video-oculography (VOG)による視標追跡検査において、刺激と記録を同期させる試みを検討する。

B. 研究方法

- 1) プライエル反射正常、鼓膜正常なハートレイ系白色モルモットの雄を用いた。キシラジンとケタラルで全身麻酔を行い、耳後切開後に中耳骨胞を開放した。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した。浸透圧ポンプは皮下に留置した。術側は全て右耳とした。ロリプラムは、全身麻酔の影響が完全に消失した術後12時間から内耳に投与されるように、生理食塩水を満たしたカテーテルをポンプに接続した。術前とロリプラム注入後12、36時間に振子様回転刺激によるVORの観察を行った。回転刺激は、

暗所下に最大角速度 60 degree/sec、周期 10 sec で3回連続の振子様回転刺激を行った。実験終了時、ネンプタール深麻酔下に、断頭し、前庭神経節を摘出後、p-CREBを免疫染色した。

- 2) 生後4週から6週のCBA/Nマウスを用いた。深麻酔下に無菌操作で両側の卵形嚢を摘出した。組織は培養液（BME/EBSS 2:1 %v）に浮遊させ、CO2インキュベーター内で培養した。有毛細胞死を誘導するために2 mMのネオマイシンを培地に加えた。卵形嚢培養を分割し、コントロール群、ネオマイシン群、ポリフェノール群を作成した。コントロール群では溶媒のDMSOのみ溶解させた。ネオマイシン群では、2 mMのネオマイシンとDMSOを培地に加えた。ポリフェノール群では、ネオマイシン（2 mM）に暴露させる1時間前にResveratrolを1-100 μ Mの濃度で培地に少量のDMSOとともに溶解させた。培養時間はネオマイシンに暴露させた後の24時間とし、培養終了後、組織は速やかに4%パラホルムアルデヒドで固定した。有毛細胞を標識するために、一次抗体として抗カルモデュリン抗体、抗カルビンディン抗体を用いた2重免疫組織化学染色を行い、顕微鏡下に単位面積あたりの有毛細胞数を評価した。また、ヒドロキシラジカルの産生を評価

するために、3群の培養時間を12時間とした標本を作成し、一次抗体として、抗4-ヒドロキシノネラル抗体を用いた免疫組織化学染色を行い、蛍光顕微鏡で観察した。

3) プライエル反射正常、鼓膜正常なハートレイ系白色モルモットの雄を用いた。キシラジンとケタラルで全身麻酔を行い、耳後切開後に中耳骨胞を開放した。正円窓下に小孔を作成し、シリンジポンプで10 mM AMPA 0.6 ml/hを5分間注入し障害モデルを作成した。さらに同じ小孔より浸透圧ポンプを接続したカテーテルを留置し、サブスタンスPおよびコントロールとして人工外リンパ液を持続的に投与した。浸透圧ポンプは皮下に留置し、術側は全て右耳とした。サブスタンスPは、全身麻酔の影響が完全に消失した術後12時間から内耳に投与されるように、人工外リンパ液を満たしたカテーテルをポンプに接続した。急性期の自発眼振数の計測と振子様回転刺激によるVORの観察を行った。回転刺激は、暗所下に最大角速度60 degree/sec、周期10 secで3回連続の振子様回転刺激を行った。

4) 視標表示のムービーを作成し、パソコンから外部モニター（パソコン上のモニターでも可）へ出力した。赤外線反射ミラー式CCDカメラで視標追跡中の眼球運動を撮影し、USBキャプチャユニットを用い、1秒間30フレーム、H.264形式で、視標を表示させた同じパソコンに同期して取り込んだ。ImageJマクロプログラムの校正用コマンドで校正を行った。ImageJマクロプログラムの解析用コマンドにより解析した。視標の表示、画像の取込は、ファイルメーカー上から、Automater機能で自動化して行い、画像ファイリングを含めて行った。解析結果もファイルメーカーでファイリングを行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、山口大学生命科学実験施設動物使用委員会において、動物使用計画書を審査され、妥当と判断されたものである。使用動物の苦痛除去、麻酔法を含め十分に検討されたものと考えている。

C. 研究結果

1) ロリプラム注入後36時間の時点で投与側のVOR gainは低下する傾向を認めた。ロリプラム投与後12時間では、両側前庭神経節細胞にp-CREB陽性所見を認め、これは36時間後で

も同様であった。しかし、36時間後には前庭神経節細胞に空胞様の変化を認めた。

2) コントロール群では有毛細胞の消失はほとんど認めなかったが、ネオマイシン群では、24時間の培養後に有毛細胞は約50%に減少していた。ポリフェノール群では、有毛細胞密度の減少が有意に抑制されていた。効果は濃度依存的であり、100 μMのResveratrolを加えた群で、残存有毛細胞が最も多かった。ヒドロキシキシラジカルの代謝産物である4-ヒドロキシノネラルに対する免疫組織化学染色では、ネオマイシン群で認められた染色性の増加は、ポリフェノール群で抑制されるように認められた。

3) サブスタンスP投与群では、サブスタンスP投与後速やかに自発眼振数は軽減傾向となった。サブスタンスP投与3日後、7日後においてVOR gainの低下が抑制された。

4) video-oculography (VOG)による視刺激検査では、コンピュータ解析の利点を生かした定量的な評価が可能であるが、刺激と記録を同期させることにより刺激の情報が直接記録に反映されることによって、より正確に結果の定量的解析を行うことが期待できた。

D. 考察

1) ロリプラムの内耳局所投与は、前庭神経節細胞でのCREB up regulationを誘導したが、機能面、形態面で何らかのダメージを与える可能性も示唆された。

2) Resveratrolは、ブドウの皮に含まれるポリフェノールであり、赤ワインの消費量と冠動脈疾患の有病率に逆相関を認めること¹⁾や、高カロリー食を与えたマウスの寿命を延長すること²⁾で注目されている物質である。薬理的には、抗酸化作用、抗血小板作用、線溶促進作用が有用であるとされてきた。

今回示した結果では、Resveratrolの添加がアミノグリコシドによる有毛細胞障害を有意に抑制した。アミノグリコシドによる有毛細胞障害にはヒドロキシキシラジカルの産生が関与していることが知られており、ヒドロキシキシラジカルの代謝産物である4-ヒドロキシノネラルについて評価した。その結果、Resveratrolは有毛細胞においてヒドロキシキシラジカルの産生を抑制することが明らかとなり、このことは有毛細胞が保護された機序のひとつと考えられた。

3) サブスタンス P 投与開始早期に自発眼振が抑制されたこと、さらにサブスタンス P 投与 3 日目においても VOR の低下が抑制されたことより、サブスタンス P が神経保護効果を示して AMPA による障害を抑制したと考えられた。

4) video-oculography (VOG) による視刺激検査では、コンピュータ解析の利点を生かした定量的な評価が可能となり、刺激と記録を同期させることにより刺激の情報が直接記録に反映されることによって、より正確に結果の定量的解析を行うことができる。また視刺激装置は不要で、パソコン（とモニタ）があれば検査が可能であり、機動性にも優れ例えばベッドサイドでも施行可能であり、これまでよりもさらに手軽に行うことが可能となった。

問題点として刺激の速度を上げたり、視野角を広げるとモニタ上にブレがおこりうまく表示できず改良が必要である。さらに定量的評価の項目について、検討が必要である。

E. 結論

1) ロリプラムの内耳局所投与は、前庭神経節細胞での CREB リン酸化の up regulation を誘導したが、機能面、形態面で何らかのダメージを与える可能性も示唆された。

2) ポリフェノールの一種である Resveratrol が、アミノグリコシドによる内耳障害を抑制できることを示した。保護作用の機序のひとつとして、Resveratrol の抗酸化能が考えられた。

3) サブスタンス P は AMPA による前庭障害に対する保護効果を有すると考えられた。

4) 視標追跡検査において、パソコンのプログラムから刺激を出し、刺激と記録を同期させて VOG を行った。手軽に検査を行うことができる上、さらにより正確な定量的評価が期待できると考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 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

- ・ 下郡博明, 豊田英樹, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: ロリプラム-側内耳投与による前庭神経節細胞への影響-. 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
- ・ 豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: サブスタンス P-側内耳投与による末梢前庭保護効果. 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
- ・ 菅原一真, 福田裕次郎, 御厨剛史, 広瀬敬信, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: 植物性ポリフェノールによる前庭有毛細胞保護の試み. 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
- ・ 福田裕次郎, 菅原一真, 宮内裕爾, 広瀬敬信, 御厨剛史, 下郡博明, 山下裕司: HSF1 欠損マウスの有毛細胞死に対する熱ショック応答増強剤の効果. 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
- ・ 御厨剛史, 菅原一真, 広瀬敬信, 中本哲也, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害モデルマウスでの熱ショック対応と加齢による修飾の検討. 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
- ・ 中本哲也, 広瀬敬信, 御厨剛史, 菅原一真, 山下裕司: マウス蝸牛における音響障害後の炎症性サイトカインと熱ショック転写因子の変化について. 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会, 2009, 5, 東京.
- ・ 菅原一真, 広瀬敬信, 御厨剛史, 下郡博明, 山下裕司: 老人性難聴マウス C57BL/6 における熱ショック蛋白質の役割. 第 9 回日本抗加齢医学会, 2009, 5, 東京.
- ・ 橋本 誠, 池田卓生, 菅原一真, 岡崎吉紘, 下郡博明, 山下裕司: video-oculography (VOG) により定量化した眼振記載法の試み. 第 71 回耳鼻咽喉科臨床学会, 2009, 7, 北海道.
- ・ 菅原一真, 御厨剛史, 広瀬敬信, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: 熱ショック転写因子と老人性難聴について. 第 3 回聴覚アンチ

- エイジング研究会, 2009, 7, 東京.
- ・御厨剛史, 菅原一真, 広瀬敬信, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: 内耳における熱ショック蛋白質の発現に対する加齢の影響. 第3回聴覚アンチエイジング研究会, 2009, 7, 東京.
 - ・中本哲也, 御厨剛史, 菅原一真, 広瀬敬信, 下郡博明, 山下裕司: 音響障害後の内耳炎症性サイトカインに及ぼすHSF1の影響. 第27回頭頸部自律神経研究会, 2009, 8, 大阪.
 - ・豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: AMPAによる末梢前庭障害におけるサブスタンスPの影. 第27回頭頸部自律神経研究会, 2009, 8, 大阪.
 - ・中本哲也, 広瀬敬信, 御厨剛史, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: マウス蝸牛における音響障害後の炎症性サイトカインと熱ショック転写因子の発現の変化について. 第19回日本耳科学会, 2009, 10, 東京.
 - ・福田裕次郎, 菅原一真, 広瀬敬信, 御厨剛史, 下郡博明, 山下裕司: HSF1欠損マウスの前庭有毛細胞障害と熱ショック応答に関する検討. 第19回日本耳科学会, 2009, 10, 東京.
 - ・豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 山下裕司: 急性末梢前庭障害に対するサブスタンスP-側内耳投与の有効性. 第19回日本耳科学会, 2009, 10, 東京.
 - ・中本哲也, 御厨剛史, 橋本 誠, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: マウス蝸牛における音響障害後の炎症性サイトカインと熱ショック転写因子の発現の変化について. 第54回日本聴覚医学会, 2009, 10, 横浜.
 - ・菅原一真, 御厨剛史, 広瀬敬信, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: HSF1欠損マウスの加齢と内耳における変化について. 第54回日本聴覚医学会, 2009, 10, 横浜.
 - ・御厨剛史, 菅原一真, 中本哲也, 橋本 誠, 下郡博明, 山下裕司: 加齢による内耳熱ショック蛋白質の変化について. 第54回日本聴覚医学会, 2009, 10, 横浜.
 - ・菅原一真, 福田裕次郎, 橋本 誠, 豊田英樹, 下郡博明, 山下裕司: ポリフェノールによる有毛細胞保護. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
 - ・豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 橋本 誠,

山下裕司: サブスタンスPによる末梢前庭保護効果の検討. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.

- ・橋本 誠, 藤井博則, 岡崎吉紘, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: 回復期の平衡機能検査にて異常所見を認めた急性小脳炎症例. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
- ・下郡博明, 豊田英樹, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: 前庭神経節細胞におけるCREBリン酸化促進と前庭機能. 第68回日本めまい平衡医学会, 2009, 11, 徳島.
- ・橋本 誠, 池田卓生, 岡崎吉紘, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司: 指標追跡検査における, video-oculography (VOG) による指標と眼球運動の解析. 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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍(平成 21 年度)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
渡辺行雄	中枢性めまい	古川 伧	よくわかる病態生理 第 14 卷『耳鼻咽喉疾患』	日本医事新 報社	東京	2009	64-6 8
渡辺行雄	メニエール病	古川 伧	よくわかる病態生理 第 14 卷『耳鼻咽喉疾患』	日本医事新 報社	東京	2009	59-6 3
渡辺行雄	眼運動の校(較) 正	日本めまい 平衡医学会	『イラスト』めまいの 検査 [改訂第 2 版]	診断と治療 社	東京	2009	46-4 7
渡辺行雄	コンピュータ分析	日本めまい 平衡医学会	『イラスト』めまいの 検査 [改訂第 2 版]	診断と治療 社	東京	2009	54-5 5
渡辺行雄	良性発作性頭位め まい症	日本めまい 平衡医学会	『イラスト』めまいの 検査 [改訂第 2 版]	診断と治療 社	東京	2009	110- 111
将積日出夫	前庭誘発筋電位 (VEMP)	日本めまい 平衡医学会	『イラスト』めまいの 検査 [改訂第 2 版]	診断と治療 社	東京	2009	90-9 1
浅井正嗣	小児良性発作性め まい	五十嵐隆	小児科臨床ピクシス 12 『小児の頭痛』診かた 治しかた	中山書店	東京	2009	109
徳増厚二, 長沼英明	回転刺激検査	日本めまい 平衡医学会	『イラスト』めまいの 検査 [改訂第 2 版]	診断と治療 社	東京	2009	76-79
池園哲郎	外リンパ瘻	小川 郁	『よくわかる『聴覚障 害』 難聴と耳鳴のす べて』	永井書店	大阪	2010	印刷中
池園哲郎	外リンパ瘻の診断 と治療の EBM とは	武田 憲昭	EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部 腫瘍の治療	中外医学社	東京	2010	2010- 2011 印刷中
池園哲郎	外傷による恒常性 の破綻と内耳障害	内野善生	日常臨床に役立つめま いと平衡障害	金原出版	東京	2009	123- 130
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	中外医学 社	東京	2009	831
土井勝美	めまい	泉孝英	ガイドライン外来診療 2009	日経メディ カル	東京	2009	490- 496

雑誌(平成 21 年度)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishida M, Fushiki H, Nishida H, Watanabe Y	Self-motion perception during conflicting visual-vestibular acceleration.	J. Vestib. Res.	18	267-272	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	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	2009
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, 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	メニエール病診断基準	Equilibrium Research	68(2)	103-106	2009
渡辺行雄	メニエール病	検査と技術	37	780-784	2009
将積日出夫	メニエール病に対する中耳加圧療法	JOHNS	25	849-852	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 Audioloigy	49	1-6	2010
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	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	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, 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	ENTONI	102	1-7	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	841-844	2009
Ikezono T, Sugizaki K, Shindo S, Sekiguchi S, Pawankar R, Baba S, Yagi T	Temporal analysis of profuse fluid leakage (gusher) from cochleostomy.	Acta Otolaryngol		in press	2009
Li L, Ikezono T, Sekine K, Shindo S, Matsumura T, Pawankar R, Ichimiya I, Yagi T	Molecular cloning of the Coch gene of guinea pig inner ear and its expression analysis in cultured fibrocytes of the spiral ligament.	Acta Otolaryngol		in press	2009
Hosokawa S, Mizuta K, Nakanishi H, Hashimoto Y, Arai M, Mineta H, Shindo S, Ikezono T.	Ultrastructural localization of cochlin in the rat cochlear duct.	Audiol Neurotol		in press	2009
Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Morizane T, Pawankar R, Watanabe A, Miura M, Yagi T	The performance of CTP detection test for the diagnosis of perilymphatic fistula	Audiol Neurotol	15(3)	168-174	2009

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(5)	338-344	2009
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	【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	2009
小泉康雄, 池園哲郎	乗り物酔いの機序とその予防対策	小児科	50(5)	629-635	2009
池園哲郎	【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	2009
伊藤壽一	耳鼻咽喉科手術トレーニング.	耳鼻臨床	102	1-3	2009
Ogita H, Nakagawa T, Sakamoto T, Inaoka T, Ito J.	Transplantation of bone marrow-derived neurospheres into guinea pig cochlea.	Laryngoscope	120	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		in press	
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	260 (1-2)	11-9	2010
Kakigi A, Takeda T	Antidiuretic hormone and osmolality in patients with Ménière's disease.	ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec	71(1)	11-3	2009
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	129 (8)	812-818	2009

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	129 (7)	709-715	2009
Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Nishioka R, Nishimura M	Decompression effects of erythritol on endolymphatic hydrops.	Auris Nasus Larynx	36(2)	146-151	2009
Akemi Sugita-Kitajima	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, 武田憲昭, 肥塚 泉	体性感覚がOcular counter rollingに及ぼす影響の検討	Equilibrium Research	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
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
Takumida M, Anniko M	Expression of transient receptor potential channel mucolipin (TRPML) and polycystine (TRPP) in the mouse inner ear	Acta Otolaryngol	129	in press	2009
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	129	in press	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
G. Sato, A. Uno, A. Horii, H. Umehara, Y. Kitamura, K. Sekine, K. Tamura, H. Fukui, N Takeda.	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
土井勝美	耳鼻咽喉科と副腎皮質ステロイドー突発性難聴ー	JOHNS	25	967-970	2009

Sato-T, Doi-K, Hibino-H, Kubo-T	Analysis of gene expression profiles along the tonotopic map of mouse cochlea by cDNA microarrays	Acta Otolaryngol Suppl	562	12-17	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, Ohsakai-Y, Imai-T, Fukuda-K, Sakagami-M, nohara-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, Mido-doh-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	教育セミナー PET/SPECT	Equilibrium Research	68	54-61	2009
Kishima-H, Oshino-S, Hosomi-K, Mohamed-A, Maruo-T, Hirata-M, Goto-T, Yanagisawa-T, Sumitani-M, Osaki-Y, Hatazawa-J, Yoshimine-T	Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain; H ₂ ¹⁵ O PET study.	Neuroimage	49	2564-2569	2010
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-	Equilibrium Research	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

IV. 研究報告

1. 2009年内リンパ水腫疾患疫学調査結果

將積日出夫, 渡辺行雄, 小林美幸, 十二町真樹子 (富山大), 青木光広 (岐阜大), 池園哲郎 (日本医大), 伊藤壽一 (京都大), 宇佐美真一 (信州大), 柿木章伸 (東京大), 肥塚 泉 (聖マリアンナ医大), 鈴木 衛 (東京医大), 高橋正紘 (めまいメニエール病センター), 高橋克昌 (群馬大), 工田昌也 (広島大), 武田憲昭 (徳島大), 土井勝美 (大阪大), 長沼英明 (北里大), 山下裕司 (山口大), 高橋 姿 (新潟大), 土屋昭夫 (佐渡総合病院), 坪田雅仁 (上越総合病院), 安村佐都紀 (糸魚川総合病院)

[はじめに]

比較的受療圏が限定された特定地区での疫学調査は、本邦における有病率や罹患率という疫学的指標の算出に寄与する^{1), 2)}。一方、厚生労働省前庭機能異常調査研究班の班員施設での患者調査は、患者数の少ない疾患の疫学的・臨床的特徴の推移を明らかにするのに役立つ。今回は、昨年に引き続き、比較的受療圏が限定された特定地区でメニエール病疫学調査を行うとともに、班員施設を対象に、メニエール病ならびに遅発性内リンパ水腫の患者調査を行った。さらに、近年増加の傾向にあるメニエール病高齢患者の発症要因を明らかにするため、ストレス関連因子についてメニエール病患者にアンケート調査を行った。

[対象と方法]

I. 地区調査 (メニエール病患者調査)

地区調査は、新潟県糸魚川市と同県佐渡市の2地区を対象に実施された。糸魚川市では、唯一の耳鼻咽喉科開設医療機関である糸魚川総合病院を調査した。調査対象期間は平成21年1月1日から12月31日までとし、同期間内に耳鼻咽喉科を受診したメニエール病確実例全例を診療録から調べた。佐渡市では、唯一の耳鼻咽喉科入院医療機関である佐渡総合病院を調査した。平成20年10月1日から平成21年9月30日までを調査期間とした。調査項目は、性別、初診時年齢、発症時年齢の3項目とした。平成21年10月1日の人口 (糸魚川市; 49337人、佐渡市; 63328人) から有病率と罹患率を推定した。

II. 班員施設調査 (メニエール病患者調査)

メニエール病患者調査では、平成21年1月1日から12月31日までに新規発症して班員医療機関を受診したメニエール病確実例を対象とした。性別、患側、初診時年齢、発症時年齢の4項目を調査して、過去の班員施設調査結果と比較した。

III. 班員施設調査 (遅発性内リンパ水腫患者調査)

遅発性内リンパ水腫患者調査では、平成21年1月1日から12月31日までに班員医療機関を受診した遅発性内リンパ水腫例を対象とした。調査項目は、同側型では、性別、年齢、初診年、初診時年齢、診療継続期間、平均聴力レベル (高度難聴耳、良聴耳)、一側性高度難聴の原因、難聴発症時期、難聴発症からめまい発作までの期間、めまい正常、めまい程度、平均的めまい反復性、平均的めまい持続時間、めまい発症時に高度難聴耳の自覚症状の有無、めまい発症誘因、最終診時点での状況、めまい発作間隔延長に対して最も有効であった治療法であった。対側型では、同側型の項目に加えて、聴力最大変動幅、良聴耳聴力変動時のめまいの有無、聴力変動の平均回数、聴力変動幅、蝸牛症状増悪因子を調査項目とした。

IV. ストレスアンケート調査

ストレス関連アンケート調査は下記の3項目について行った。

(1) 行動特性評価^{3), 4)}

個人の受けるストレスをストレス源、行動特性、ストレス緩和因子の3項目で判定するストレス評価表であ