

る。ストレスはストレス源に対してとる対処行動により生じ、対処行動はタイプA行動特性に代表される行動特性により大きく左右される。そのため、ストレスを受けやすいか否かを判断するのに有効な尺度と考えられている。今回は、高齢メニエール病患者の発症背景因子を検討する目的から、23および24番目の項目に家族の看病や介護を記載した。今回は、高齢メニエール病患者の発症背景因子を検討する目的から、8番目の項目に看病や介護を記載した。判定基準は、タイプA特性15点以上、自己抑制因子6点以上、逃避因子4点以上、ストレス源15点以上で各因子が高いと判断した4)。

(2) ライフイベントストレス評価5)

ストレス源を日常生活の出来事の項目で評価したストレス評価表である。社会的再適応評価尺度によるライフイベントストレスの評価ともいわれる。43項目の事件・出来事について、その出来事に対して社会的に再適応するために要する精神・心理的なエネルギー量を客観的に測定することにより、個々に負荷されているストレス量を定量的に評価する。過去一年以内に経験したストレス量の合計点と翌年に健康破綻が生ずる危険性に関連があり、ストレス病発症予測に有用であると考えられている。今回は、ストレス源となった代表的な日常生活の出来事について評価した。

(3) めまい患者のQOL評価6), 7)

患者のめまいによってもたらす日常生活の障害度を機能面、身体面、感情面の3種類の面から評価したQOL評価票である。メニエール病をはじめとするめまい患者では、めまいや平衡障害自体がストレス源となると考えられる。いつもそうおもう4点、時々そう思う2点、そうではないと思う0点として、機能面、身体面、感情面のそれぞれでスコア化した。

今回は、富山大学と関連病院を受診するメニエール病確実例37例に対してアンケート調査を行い、高齢者(60才以上)と非高齢者(60才未満)の2群に分けてストレス調査結果を判定した。

[結果]

I. 地区調査(メニエール病患者調査)

糸魚川市調査で、平成20-21年にメニエール病確実例で糸魚川総合病院を受診した患者は26人であり、糸魚川市の人口から有病率は人口10万人対52.7人と算出された。平成6年に比較すると倍増(人口10万人対21人)、平成15年調査(40.1人)に比べても増加傾向であった。佐渡市調査で、平成20-21年に佐渡総合病院を受診した患者は13名であり、佐渡市の人口から有病率は人口10万人対20.5人と算出された。佐渡市内耳鼻咽喉科全体と佐渡総合病院の月外来患者数数の比から佐渡市の有病率は人口10万人対45.6人と推定された。一方、平成20-21年に新規発症したメニエール病確実例は、糸魚川市調査および佐渡市調査では14人および2人であった。罹患率は糸魚川市および佐渡市の有病率はそれぞれ人口10万人対14.2人および7.4人と推定された。

II. 班員施設調査(メニエール病患者調査)

班員施設調査では、11施設より回答があり、平成20-21年新規発症メニエール病確実例は計805例であった。内訳は、男性285人(35.5%)、女性518人(64.5%)であり、平成13年、平成16年、17~19年調査と同様に女性優位であった。一側例は704人、両側化例は101人であり、両側化率は全体の12.5%で、平成13年からの過去数回の調査と同様であった。発症年齢では、40才台をピークとする一峰性分布を示していた。60才以上の高齢新規発症患者は173人で、全体の21.6%を占めていた。高齢新規発症患者の割合は、平成13年で26.7%、16年で18.8%、17~19年では29.6%で調査毎に20~30%を示しており、いずれも昭和50~51年調査の6.5%を大きく上回っていた。

III. 班員施設調査(遅発性内リンパ水腫)

11施設から回答があり、平成20-21年に班員施設を受診した遅発性内リンパ水腫患者は全体で110例であった。内訳は、同側型60人(54.5%)、対側型50人(45.5%)で、めまいのない対側型は10人(9.1%)であった。性別では、男性45人(40.9%)、女性65人(59.1%)であり、女性優位であった。高度難聴の原因は、原

因不明の若年性一側聾59人 (53.6%)、突発性難聴25人 (22.7%)、ムンプス難聴9例 (8.2%) であり、過去の調査同様、若年性一側聾が最多であった。

IV. ストレスアンケート調査

ストレスアンケート調査は37例のメニエール病確実例に対して施行した。高齢者群19例 (男性9例、女性9例)、非高齢者群18例 (男性2例、女性16例) で、高齢者群では非高齢者群に比べ男性の占める割合が多かった。勤労者の割合は、高齢者12例 (63.5%)、非高齢者18例(100%)であり、60才以上の高齢者の過半数が就労者と回答していた。

めまい患者のQOL評価では、感情面、身体面、機能面のいずれにおいても高齢者群と若年者群で差を認めなかった。ライフイベントストレス評価では、高齢者群では、自分の病気、家族の病気・看病、退職・引退、若年者では自分の病気、仕事の責任、家族の病気・看病が、それぞれストレス源として挙げられていた。行動特性では、高齢者群ではタイプA行動特性を示す割合が非高齢者よりも少なかったが、自己抑制因子、逃避因子、ストレス源については両群で差を認めなかった。

[考察]

本研究では、比較的受療圏が限定された特定地区調査を行い、メニエール病確実例の有病率、罹患率、発症年齢、性差の推移について検討を行った。糸魚川市調査で有病率、罹患率はそれぞれ人口10万人対52.7人、14.2人と推定された。佐渡市調査で有病率、罹患率はそれぞれ人口10万人対45.6人、7.4人と推定された。有病率は、糸魚川市調査、佐渡市調査とも人口10万人対約50人とほぼ一致していた。

平成21年メニエール病確実例班員施設調査で、平成13年以降の3回の調査結果と同様に、女性優位、両側化率 (10~20%)、高齢新規発症患者割合増 (20%) の疫学的特徴がみられた。高齢新規発症患者割合は昭和50~51年の班研究調査結果8)の3~4倍であった。年1回の班員施設調査によりこれらの特徴の再確認が行われたことは、近時我が国のメニエール病の特徴の一つである可能性が高いと推定される。

平成21年遅発性内リンパ水腫班員施設調査では、高度難聴の原因、発症年齢分布、めまい性状、めまいの持続時間、発症誘因については同側型、対側型とも平成10年以降の調査結果と変化を認めず、再確認された。遅発性内リンパ水腫では女性優位が見られた。これはメニエール病と同様の結果であり、我が国の内リンパ水腫疾患の疫学的特徴の1つが女性優位である可能性が示唆された。

今回初めておこなったストレスアンケート調査結果では、行動特性調査で高齢者群では非高齢者群に比べタイプA行動特性を示す割合が少ないことが明らかとなった。これに対して逃避を示す割合は非高齢者群と差を認めなかった。症例数も少なく、さらに性別、年齢をあわせたコントロール群との対象研究がなされていないため、これだけで結論を出すことはできない。しかしながら今回の結果から、高齢者では、タイプA行動特性が示す、他人をいつも競争相手と考え、終わりが無い競争に自分を駆り立てていくこと姿勢が非高齢者に比べメニエール病発症のリスクを高めている主要因ではないということが推定される。タイプA行動特性以外にも、逃避型行動を取る人にストレス反応が強く出ることが明らかとなっている。今後さらに症例を増やすことで、近年増加している高齢者メニエール病発症に係わるストレス因子を明らかとすることができると期待される。

[結論]

平成20-21年のメニエール病確実例の有病率、罹患率は、糸魚川市調査からそれぞれ人口10万人対約52.7人、14.2人と推定された。その結果、我が国のメニエール病有病者数は約6万人、新規患者数は約1.8万人と推定 (平成21年8月1日人口統計 (確定値) 9) より計算) された。一方、本研究で、近時メニエール病高齢新規発症患者増、内リンパ水腫疾患患者全体で性差 (女性優位) がある可能性が示唆された。今後、疫学的研究を継続することで、これらの特徴の普遍性を確認するとともに、関与する背景因子を明らかにしていく

必要がある。

[参考文献]

- 1)Watanabe Y, Mizukoshi K, Shojaku H et al: Epidemiological and clinical characteristics of Meniere's disease in Japan. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 519:206-210, 1995.
- 2)Shojaku H, Watanabe Y: The prevalence of definite cases of Meniere's disease in the Hida and Nishikubiki districts of central Japan. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 528:94-96, 1997.
- 3)Friedman M, Rosenman RH: Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings, blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. J Am Med Assoc 169:1286-1296, 1959.
- 4)山下裕司、菅原一真、下郡博明、高橋正紘：メニエール病患者の行動特性について—アンケートによるストレスの定量化— Equilibrium Res 57:428-34, 1998.
- 5)Holmes TH, Rahe RH: The social readjustment rating scale. J Psychom Res 11:213-8, 1967
- 6)Jacobson GP, Newman CW: The development of the dizziness handicap inventory. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 116:424-7, 1990.
- 7)武田憲昭、西池季隆、田矢直三、肥塚 泉、荻野 仁、松永 亨. : めまいに対するイブジラストの治療効果—医師の評価と患者による日常生活の障害の改善から評価した治療効果の比較— Equilibrium Res 53:437-445, 1994.
- 8)水越鉄理、猪初男、石川和光 他：厚生省特定疾患メニエール病調査研究班によるメニエール病の疫学調査と症状調査 耳鼻臨床 70 : 1669-1686, 1977.
- 9)年齢 (5歳階級)、男女別推計人口 平成21年8月1日現在 (確定値) 人口推計月報 総務省統計局・政策統括官 (統計基準担当)・統計研修所 統計局ホームページ
<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/tsuki/index.htm>

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

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）、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）

[はじめに]

遅発性内リンパ水腫（Delayed Endolymphatic Hydrops: DEH）は、先行する高度難聴があり、長期間経過後、これに続発する回転性めまいをきたす同側型と対側良聴耳の聴力変動をきたす対側型に分類され、対側型ではめまいを伴う場合と伴わない場合がある^{1)~5)}。メニエール病に比較して患者数が少なく、発症様式・臨床像など不明な点が少なくないため、厚生労働省前庭機能異常調査研究班では、平成10年より班員施設を対象に遅発性内リンパ水腫の患者調査を開始してきた。今回は、平成20年度まで5回に渡り行われた患者調査結果からDEHの疫学的特徴を検討したので報告する。

[対象と方法]

DEHの診断は、日本平衡神経学会の診断基準⁵⁾に準じた。第1回調査は平成10年に7班員施設、第2回調査は平成13年に11班員施設、第3回~5回調査は平成18年から20年に14班員施設でそれぞれ行われた。5回調査で集計されたDEH患者のうち、高度難聴耳の平均聴力レベルが90dBを越える計198例を分析対象とした。分析調査項目は、性別、年齢、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、高度難聴発症時期、難聴発症からDEH発症（同側型では回転性、対側型では良聴耳の聴力変動もしくは回転性めまい発作）までの期間とした。

[結果]

DEHをめまい平衡医学会の診断基準で診断すると、遅発性内リンパ水腫198例のうち、同側型は94例（47.5%）であり、対側型は104例（52.5%）とほぼ同数であった（表1）。対側型のうち対側型DEHのうち、回転性めまいを伴わないで良聴耳の聴力が変動する症例は18例（17.3%）、回転性めまいを伴い良聴耳の聴力が変動する症例は86例（82.7%）であった（表1）。

性別は、同側型では男性43例（45.7%）、女性51例（54.3%）、対側型では男性39例（37.5%）、女性64例（61.5%）であり、いずれも女性優位であった。

同側型94症例において、先行する高度難聴の原因は、原因不明の一側聾が57例（60.6%）、突発性難聴が15例（16.0%）、ムンプス難聴が9例（9.6%）であった（表2）。原因不明の一側聾では、若年性一側聾が41例（43.6%）であった。対側型104症例において、先行する高度難聴の原因は、原因不明の一側聾が65例（62.6%）、突発性難聴が10例（9.6%）、ムンプス難聴が15例（14.4%）であった（表2）。原因不明の一側聾では、若年性一側聾が46例（44.2%）であった。先行する高度難聴の3大原因は、同側型・対側型のいずれも原因不明の一側聾、突発性難聴、ムンプス難聴であり、原因不明の一側聾では若年性一側聾が最多であった。

先行する高度難聴の平均発症年齢は、同側型において、原因不明の若年性一側聾が1.8才、突発性難聴が44.9才、ムンプス難聴が4.0才であった（表3）。突発性難聴では、高度難聴の平均発症年齢が、原因不明の若年性一側聾やムンプス難聴に比べ有意に高齢であった。対側型において、先行する高度難聴の平均発症

年齢は、原因不明の若年性一側聾が 2.3 才、突発性難聴が 31.6 才、ムンプス難聴が 5.5 才であった(表 4)。突発性難聴では、高度難聴の平均発症年齢が、原因不明の若年性一側聾やムンプス難聴に比べ有意に高齢であった。

DEH の平均発症年齢は、同側型では、原因不明の若年性一側聾が 28.1 才、突発性難聴が 57.6 才、ムンプス難聴が 24.1 才であった(表 3)。突発性難聴では、DEH の平均発症年齢が、原因不明の若年性一側聾やムンプス難聴に比べ有意に高齢であった。対側型において、DEH の平均発症年齢は、原因不明の若年性一側聾が 31.9 才、突発性難聴が 48.8 才、ムンプス難聴が 22.7 才であった(表 4)。突発性難聴では、高度難聴の平均発症年齢が、原因不明の若年性一側聾やムンプス難聴に比べ有意に高齢であった。

高度難聴から DEH 発症までの平均年数は、同側型では、原因不明の若年性一側聾が 26.4 年、突発性難聴が 13.7 年、ムンプス難聴が 19.9 年であった(表 3)。突発性難聴では、DEH の平均発症年齢が、原因不明の若年性一側聾に比べ有意に高齢であった。対側型において、DEH の平均発症年齢は、原因不明の若年性一側聾が 29.7 年、突発性難聴が 16.8 年、ムンプス難聴が 17.2 年であった(表 4)。原因不明の若年性一側聾では、高度難聴から DEH 発症までの平均年数が、突発性難聴やムンプス難聴に比べ有意に延長していた。

表 5 には、原因不明の若年性一側聾、突発性難聴、ムンプス難聴で、先行する高度難聴から DEH 発症までの年数分布を示した。カイ二乗検定によりいずれの疾患も同側型と対側型の間で年数分布に差を認めなかったため同側型と対側型をまとめて示した。先行する高度難聴から DEH 発症までの年数が 40 年未満であったものは、原因不明の若年性一側聾が 58 例(72.8%)、突発性難聴が 24 例(96%)、ムンプス難聴が 24 例(100%)であった。先行する高度難聴から DEH 発症までの年数が 40 年以上であったものは、原因不明の若年性一側聾が 29 例(33.2%)、突発性難聴が 1 例(4.0%)であった。原因不明の若年性一側聾と突発性難聴($P < 0.01$)、原因不明の若年性一側聾とムンプス難聴($p < 0.05$)の間にカイ二乗検定により先行する高度難聴と DEH 発症までの年数分布に差を認めた。

[考察]

対側型 DEH は、高度難聴の発症後、長期間してから対側の良聴耳の聴力が変動する疾患である。回転性めまいを伴う症例と伴わない症例がある⁴⁾。これまでの報告では、回転性めまいを伴わないで良聴耳の聴力が変動する症例を対側型 DEH と診断した場合¹¹⁾⁻¹⁶⁾、対側型 DEH は DEH の 40.0%であった。回転性めまいを伴い良聴耳の聴力が変動する症例を対側型 DEH と診断した場合⁶⁾⁻¹⁰⁾、対側型 DEH は DEH の平均 24.7%であった。本研究では、日本めまい平衡医学会の診断基準に基づいて、めまいの有無に係わらず対側型 DEH を診断したため、対側型 DEH は DEH 198 例中 52.5%であった。対側型 DEH のうち、回転性めまいを伴わないで良聴耳の聴力が変動する症例は 17.3%、回転性めまいを伴い良聴耳の聴力が変動する症例は 82.7%であった。対側型をめまいの有無に係わらず診断した場合、対側型の同側型に対する発現比率は決して小頻度ではないことと推定される。

諸家の報告から先行する高度難聴の原因の解析に利用可能な症例数は同側型 DEH で 408 例、対側型 DEH で 108 例であった。過去の報告では、同側型 DEH の高度難聴の原因は、原因不明の若年性一側聾は 109 例(32.4%)、突発性難聴は 58 例(14.2%)、ムンプス難聴は 63 例(13.5%)であった。対側型 DEH は 104 例が報告された。対側型 DEH の高度難聴の原因は、原因不明の若年性一側聾は 63 例(45.0%)、突発性難聴は 14 例(10.0%)、ムンプス難聴は 9 例(9.6%)であった。本研究では、同側型 DEH の高度難聴の原因は、原因不明の若年性一側聾は 41 例(43.6%)、突発性難聴は 15 例(16.0%)、ムンプス難聴は 9 例(9.6%)であった。対側型 DEH は 104 例が報告された。対側型 DEH の高度難聴の原因は、原因不明の若年性一側聾は 46 例(44.2%)、突発性難聴は 10 例(9.6%)、ムンプス難聴は 15 例(14.4%)であった。本研究の結果は過去の研究を支持し、同側型、対側型いずれも先行する高度難聴の原因の中では原因不明の若年性一側聾が最も多く、原因既知の原因では突発性難聴とムンプス難聴が 2 主原因だった。

本研究では、先行する高度難聴から DEH 発症までの平均年数は、同側型で突発性難聴が 13.7 年、ムンプス難聴が 19.9 年であった。対側型では、先行する高度難聴から DEH 発症までの平均年数は、突発性難聴は 16.8 年、ムンプス難聴が 17.2 年であった。同側型、対側型のいずれでも先行する高度難聴から DEH 発症までの平均年数に突発性難聴とムンプス難聴の間に統計学的に差を認めなかった ($p>0.05$)。先行する高度難聴から DEH 発症までの年数が 40 年未満である頻度は、突発性難聴で 96%、ムンプス難聴で 100%であった。さらに、先行する難聴から DEH 発症までの年数分布は突発性難聴とムンプス難聴で差を認めなかった ($p>0.05$)。以上より、先行する高度難聴の原因が突発性難聴とムンプス難聴では DEH 発症機転が類似している可能性が示唆された。1985 年、Schuknecht は DEH の発症機転についての説を発表した。彼は、先行する高度難聴の原因はウイルス性内耳炎であり、高度難聴発症時に内リンパ吸収系に障害が生じ、長期経過後に進行性の内リンパ水腫が形成されると発表した。突発性難聴ではウイルス性内耳炎が原因であり、そのため結果としてムンプス難聴と同様に 40 年未満に DEH を発症する可能性がある。

本研究では、先行する高度難聴から DEH 発症までの平均年数は、原因不明の若年性一側聾で同側型が 26.4 年、対側型が 29.4 年であった。原因不明の若年性一側聾では、先行する高度難聴から DEH 発症までの平均年数が、突発性難聴（同側型、対側型とも $p<0.01$ ）およびムンプス難聴（対側型のみ $p<0.05$ ）よりも有意に延長していた。さらに、原因不明の若年性一側聾では、先行する難聴から DEH 発症までの年数分布が、突発性難聴およびムンプス難聴とそれぞれ差を認めた ($p<0.01$)。以上より、先行する高度難聴が原因不明の若年性一側聾では、DEH 発症機転が突発性難聴およびムンプス難聴とは一致していないことが示唆された。原因不明の若年性一側聾の 3 分の 2 は、先行する難聴から DEH 発症までの年数が 40 年未満であった。これらの症例では、突発性難聴およびムンプス難聴と同様に、先行する高度難聴の原因がウイルス性内耳炎である可能性がある。

2001 年から 2006 年までに前庭機能異常調査研究班が施行した全国調査により、メニエール病の発症年齢は男性で 50 才台、女性で 60 才台にピークがあり、以前に比べ高齢化傾向があること報告されている。先行する高度難聴が原因不明の若年性一側聾の 3 分の 1 は、先行する難聴から DEH 発症までの年数が 40 年以上であり、メニエール病の発症年齢と類似していた。以上より、先行する難聴から 40 年以上経過して DEH 発症する原因不明の若年性一側聾の中に、2 次的疾患として偶然に生じたメニエール病が含まれている可能性がある。

[結論]

厚生労働省前庭機能異常調査研究班によって班員施設を対象に 1998、2001、2006 から 2008 年に 5 回施行された DEH 患者全国調査結果を報告した。同側型 DEH と対側型 DEH の頻度は同等であり、いずれも女性患者の頻度が男性患者を上回っていた。先行する高度難聴の原因は、原因未知の若年性一側聾が最多で、原因既知では突発性難聴とムンプス難聴が多数であった。若年性一側聾では 10 年～40 年と 50 年～60 年までの 2 峰性分布を示し、突発性難聴やムンプス難聴とは異なっていた。対側型の同側型に対する発現頻度は、諸家の報告により差を認めていたが、本研究からその発現比率は決して小頻度ではないと推定された。先行する高度難聴から DEH 発症までの年数分布から、原因不明の若年性一側聾では突発性難聴およびムンプス難聴に比べ DEH 発症までの年数が長いものがあり、その中に 2 次的疾患として偶然に発症したメニエール病が含まれている可能性が示唆された。

[参考文献]

- 1) 亀井民雄、野呂久公、矢部昂、他：一側性全聾の統計的観察、ならびに若年性片側全聾の特異性とメマイ疾患の好発性について 耳鼻咽喉科 43:349-358, 1971.
- 2) Nadol JB, Weiss AD, Parker SW. Vertigo of delayed onset after sudden deafness. Ann Otol Rhinol

- Laryngol 84:841-846, 1975.
- 3) Wolfson RJ, Liebermann A. Unilateral deafness with subsequent vertigo. *Laryngoscope* 85:1762-1766, 1975.
 - 4) Schuknecht HF. Delayed endolymphatic hydrops. *Ann Otol* 87:743-748, 1978.
 - 5) 小松崎 篤、二木 隆、原田康夫、他：遅発性内リンパ水腫 (Delayed endolymphatic hydrops) めまいの診断基準化のための資料－1987年めまいの診断基準化委員会答申－ *Equilibrium Res (Kyoto)* 47:249-250, 1987.
 - 6) 猪狩市世、高橋正紘、伊藤光子：遅発性内リンパ水腫－症例報告と統計的観察－ *耳喉頭頸* 60:369-375, 1988.
 - 7) 吉田友英、橋田千秋、木村裕、他：遅発性内リンパ水腫の統計的観察 *Equilibrium Res (Kyoto)* 50: 294-297, 1991.
 - 8) Harcourt JP, Brookes GB. Delayed endolymphatic hydrops: clinical manifestations and treatment outcome. *Clin Otolaryngol* 20: 318-322, 1995.
 - 9) 水田啓介、伊藤八次、牛田 純、他：遅発性内リンパ水腫例の検討 *Equilibrium Res (Kyoto)* 57:328-334, 1998.
 - 10) Huang TS, Lin CC. Delayed endolymphatic hydrops: Study and review of clinical implications and surgical treatment. *Ear Nose Throat J* 80:76-91, 2001.
 - 11) 工藤裕弘、仙波哲雄、二木隆：遅発性内リンパ水腫の診断と治療 *耳鼻臨床 補8*: 208-216, 1986.
 - 12) Hicks GW, Wright JW. Delayed endolymphatic hydrops: A review of 15 cases. *Laryngoscope* 98:840-845, 1988.
 - 13) 渡辺行雄、麻生 伸、水越鉄理：遅発性内リンパ水腫の検討－とくに対側型遅発性内リンパ水腫の特徴について－ *Equilibrium Res (Kyoto) Suppl* 5: 152-157, 1989.
 - 14) Schuknecht HF, Suzuka Y, Zimmermann C. Delayed endolymphatic hydrops and its relationship to Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99: 843-853, 1990.
 - 15) 澤田正一、竹田泰三、柿木章伸、他：遅発性内リンパ水腫症例の検討 *耳鼻臨床* 88:1129-1134, 1995.
 - 16) 武田憲昭、肥塚 泉、西池季隆、他：遅発性内リンパ水腫症例の臨床的検討 *日耳鼻* 101: 1385-1389, 1998.
 - 17) LeLievre WC and Barber HO. Delayed endolymphatic hydrops. *J Otolaryngol* 9:375-380, 1980.
 - 18) Schuknecht H. Neurolabyrinthitis. Viral infections of the peripheral auditory and vestibular systems. In Nomura Y ed. *Hearing loss and dizziness*. Igaku-Shoin, Tokyo, Japan 1985 pp1-12.
 - 19) Watanabe Y, Mizukoshi K, Shojaku H et al: Epidemiological and clinical characteristics of Meniere's disease in Japan. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 519:206-210, 1995
 - 20) Shojaku H, Watanabe Y, Yagi T et al. 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 (Stockh)* 129:155-160, 2009.
 - 21) Shojaku H, Watanabe Y. The prevalence of definite cases of Meniere's disease in the Hida and Nishikubiki districts of central Japan. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 528:94-96, 1997.
 - 22) 工藤裕弘、針谷しげ子、二木 隆：平均10年経過した若年性の一側聾症例の平衡機能と遅発性内リンパ水腫の発現頻度 *Equilibrium Res (Kyoto) Suppl* 2: 99-103, 1987.

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

柿本章伸, 江上直也, 坂本幸士, 山唄達也 (東京大)

[はじめに]

メニエール病の病理組織学的特徴は内リンパ水腫である。これまで我々はメニエール病患者の血漿抗利尿ホルモンの高値であることを報告^{1, 2)}し、このことを基に抗利尿ホルモンを動物(モルモット)に投与することでメニエール病のモデル動物(内リンパ水腫動物)が作成できることを報告してきた³⁾。このモデル動物の問題点としては内リンパ水腫の程度が軽度であることがあげられる。また、従来行われている内リンパ管・囊閉塞モデルはめまい発作を認めない。これらを克服するために、新たな内リンパ水腫動物を作成したので報告する。

[対象と方法]

有色モルモット28匹を使用し、以下の5群について前庭機能と組織学的変化を検討した。A群(手術群)4匹に対し、全身麻酔下に左側内リンパ管・囊閉塞術を施行後1週間飼育。B群(デスマプレッシン群)4匹に対し、抗利尿ホルモンV2作動薬であるデスマプレッシン100 μ g/kgを皮下注。C群(手術(1W)+デスマプレッシン群)8匹に対し、全身麻酔下に左側内リンパ管・囊閉塞術を施行後1週間飼育後デスマプレッシン100 μ g/kgを皮下注。D群(手術(4W)+デスマプレッシン群)8匹に対し、全身麻酔下に左側内リンパ管・囊閉塞術を施行後4週間飼育後デスマプレッシン100 μ g/kgを皮下注。コントロール群4匹に対し、生食を皮下注。

[結果]

自発眼振は、B群で1匹(25%)、C群で4匹(100%)、D群で4匹(100%)に認めた。形態学的変化はA群で軽度4匹(100%)、B群で軽度4匹(100%)、C群で軽度4匹(100%)、中等度4匹(100%)、D群で中等度2匹(25%)、高度6匹(75%)であった。C、D群では体平衡異常を認めた。

[考察]

今回、新しい内リンパ水腫モデル動物(C、D群)を作成し、従来のモデル(A、B群)と比較した。組織学的には、A、B群では軽度の内リンパ水腫、C、D群ではより高度の内リンパ水腫、特にD群において顕著であった。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。

[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 μ g/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。

[参考文献]

1. Takeda T, Kakigi A, Saito H. Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol Suppl. 1995;519:219-22.
2. Kakigi A, Takeda T, Sawada S, Taguchi D. Antidiuretic hormone and osmolality in isosorbide therapy

and glycerol test. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2006;68(5):279-82.

3. Takeda T, Takeda S, Kitano H, Okada T, Kakigi A. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. *Hear Res.* 2000 Feb;140(1-2):1-6.

4. 新しいメニエール病モデル動物の開発

工田昌也、平川勝洋（広島大）

[はじめに]

メニエール病の動物モデルとしては現在、内リンパ嚢（管）閉塞モデル動物が最も一般的に用いられており、このモデルを用いてメニエール病の病態や治療に関して様々な検討が行われてきた^{1,2)}。しかし、このモデルは効率的に内リンパ水腫を作製することができ、低音域の難聴を生じるものの、メニエール病に最も特徴的な一過性めまい発作は出現せず、メニエール病の病態を十分に再現しているとは言いがたい^{2,3)}。メニエール病の動物モデルとしては内リンパ嚢閉塞モデルの他に、能動的な内リンパ水腫モデル⁴⁾、免疫反応を利用した内リンパ水腫モデル⁵⁾、二相性モデル⁶⁾、など様々なモデルが存在するが、いずれのモデルもめまい発作の反復というメニエール病の病態の再現については不十分であるのが現状である。これらのことを踏まえて、我々は前回、メニエール病のより適切な動物モデルとして、アルドステロンとリポポリサッカライド（LPS）を用いて内リンパ嚢自体に手術的操作を加えずに内リンパ水腫を作製し、しかも可逆的な平衡機能障害の出現を示すような動物モデル（Aモデル）を開発した^{7,8)}。しかしながら、このモデルではメニエール病に特徴的な刺激性眼振から麻痺性眼振に移行するような平衡障害を作成することができなかった。そこで今回は、このモデルを改良して、よりメニエール病の病態を再現するモデルの作製を試みた。

[対象と方法]

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、エピネフリン投与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。

[結果]

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た。内リンパ水腫は上方回転に加えて下方回転でも認められ、下方回転ではライスネル膜のfoldingもしばしば認められた。前庭器では卵形嚢、球形嚢では内リンパ水腫はほとんど認められなかったが、半規管では内リンパ腔の拡大が認められた（図1、2）。内リンパ嚢の観察では内リンパ腔の大きさは拡大しており、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。内リンパ水腫は上方回転に加えて下方回転でも認められ、下方回転ではライスネル膜のfoldingもしばしば認められた。前庭器では卵形嚢、球形嚢、半規管では内リンパ腔の拡大が認められた（図1、2）。内リンパ嚢の観察では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を認めた。内リンパ水腫は上方回転に加えて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(図 1)。前庭器では卵形囊、球形囊では内リンパ水腫はほとんど認められなかったが、半規管では内リンパ腔の拡大が認められた。内リンパ囊の観察では内リンパ腔の大きさは拡大しており、上皮細胞の丈は低くなり、LIS は縮小していた。

V モデル動物にエピネフリンを投与したものでは投与後 5 分くらいよりエピネフリン投与反対側への偏倚傾向、薬剤投与耳と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、薬剤投与耳と反対側に向かう眼振が認められた。

[考察]

内リンパ水腫は内リンパの吸収障害や、内リンパの産生過剰、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¹⁾、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^{2,3,6)}。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る^{7,8)}。しかしながら、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たことが明らかとなった⁸⁾。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⁹⁾を投与した動物でも自発眼振を認めているが⁹⁾、このモルモットでも半規管で著明な内リンパ水腫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^{2,3)}からは、内リンパ水腫が存在する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¹⁰⁾。実際、メニエール病患者は常にめまいを起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。

[結論]

刺激性眼振を発現する新しいメニエール病モデル動物を開発した。この検討からメニエール病のめまい発

作は内リンパ水腫に加えて、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引き起こされることが推察された。

[参考文献]

1. Kimura RS, Schuknecht H. Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after the obliteration of the endolymphatic sac. *Pract Otorhinolaryngol* 1965; 27: 343-54.
2. Kimura RS. Animal models of endolymphatic hydrops. *Am J Otolaryngol* 1982; 3: 447-51.
3. Gates GA: Meniere's Disease review 2005. *J AM Acad Audiol* 2006; 17:16-26.
4. Takeda T, Takeda S, Kitano H, Okada T, Kakigi A. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. *Hear Res* 2000; 140: 1-6.
5. Tomiyama S. Development of endolymphatic hydrops following immune response in the endolymphatic sac of the guinea pig. *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 1145-8.
6. Dunnenier EA, Segenhout JM, Wit HP, Albers FWJ. Two-phase endolymphatic hydrops: a new dynamic guinea pig model. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117:13-19.
7. Takumida M, Akagi N, Anniko M. A new animal model for Meniere's disease. *Acta otolaryngol* 2008; 128: 263-271.
8. Takumida M, Akagi N, Anniko M. Effect of inner ear blood flow changes in Meniere's model mice. *Acta Otolaryngol* 2009; 129: 244-253.
9. 柿木章伸. 内リンパ水腫動物における前庭機能について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究 平成 20 年度総括分担研究報告書 2009:72-73.
10. Paparella MM. Pathogenesis and pathophysiology of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991; Suppl 485: 26-35.

図1：モデル動物の蝸牛の変化

a:A モデル動物では蝸牛に内リンパ水腫 (*) が認められる。b:バゾプレッシン投与動物、V モデル動物、V モデル動物にエピネフリンを投与したものではライスネル膜の皺壁形成が認められる (↑)

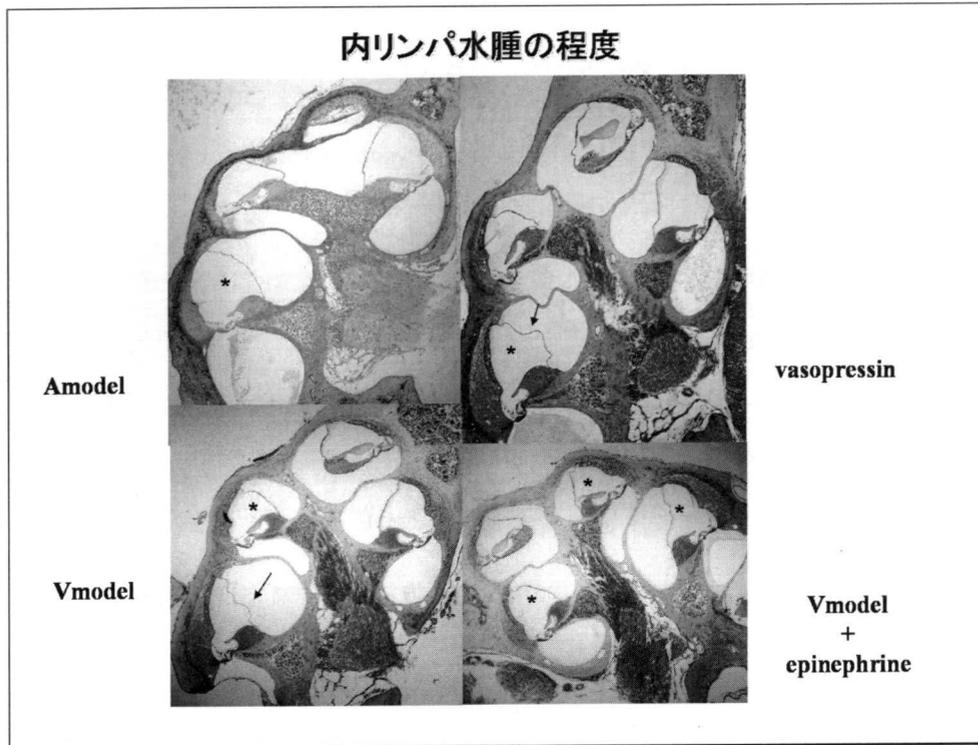
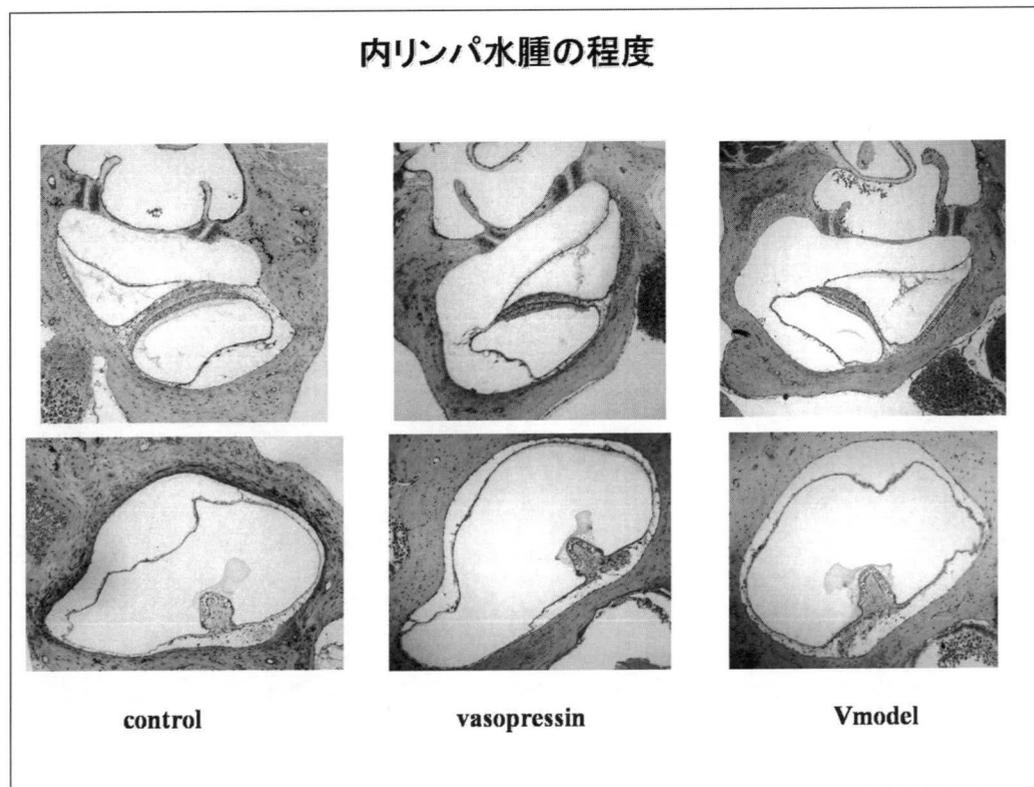


図2：モデル動物の前庭器の変化

a:正常動物の前庭器では内リンパ水腫は認められない。バゾプレッシン投与動物、V モデル動物では内リンパ腔の拡大が認められ、半規管でより強い。



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

前川千絵、北原 糺、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）

[はじめに]

昭和49年の厚生省(当時)特定疾患メニエール病調査研究班のアンケート調査では、メニエール病は国際的に見ても先進国ストレス社会において有病率が高いとされ、”Menierization is civilization”と称された(1)。以来、メニエール病とストレスとの関連性に注目し、研究が進められてきた。竹田らはメニエール病とストレスを関連付ける具体的な因子として、視床下部一下垂体後葉から分泌されるストレス・ホルモンである抗利尿ホルモンに着目し、メニエール病患者の抗利尿ホルモンの血中濃度が対照群に比して有意に高いことを示した(2)。さらに小動物を用いた実験系で、抗利尿ホルモンの腹腔内投与により内リンパ水腫および難聴を来すことを示した(3)。今回われわれは、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に関して、内リンパ嚢組織を採取し、抗利尿ホルモン受容体であるV2R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。

[対象と方法]

2004-2008年に大阪大学・耳鼻咽喉科を受診し、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)。術中に得られた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。対照遺伝子として、housekeeping geneである β 2-マイクロ・グロブリンを用いた。またメニエール病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。

[結果]

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。

[考察]

以上の結果から、元々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。

[結論]

以上より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る。今後の当研究班活動において進めていく予定である。

[参考文献]

- 1) Watanabe I: Ménière's disease with special emphasis on epidemiology, diagnosis and prognosis-Review-. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 42: 20-45, 1980.
- 2) Takeda T, Kakigi A, Saito H: Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol Suppl* 519: 219-222, 1995.
- 3) Takeda T, Takeda S, Kitano H, Okada T, Kakigi A: Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. *Hear Res* 140: 1-6, 2000.

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

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

[はじめに]

メニエール病にみられる内リンパ水腫の発生のメカニズムは未だに不明であるが、近年、内リンパ水腫の発生に、内耳における Vasopressin に対する V-2receptor や水チャネル AQP-2 の関与が示唆され、Takeda ら¹⁻⁵⁾、Kumagami ら⁶⁾の動物実験、臨床研究が多数報告されている^{7,8)}。

また我々はこれまでの報告で Arg-Vasopressin (AVP) の腹腔内投与における実験的 AVP 投与動物モデルで聴覚が低下することを確認し⁹⁾、加えて 24 時間の飲水制限 (脱水負荷) を施した同モデルでは、AVP 投与後早期に聴覚が低下することを報告した。また Mori らは AVP 投与動物で蝸牛内リンパ電位 (EP) が低下することを報告し、そのメカニズムは血管条の電気抵抗の上昇であるとしている¹⁰⁾。以前に我々は、この聴覚低下のメカニズムを検討するために、AVP 投与における、蝸牛血管条の形態の変化を電顕的に解析した。その結果、血管条中間細胞、周皮細胞に細胞内浮腫と考えられる所見を認めたことなどを報告した。今回我々は、AVP の効果を増大させるために AVP 投与前に脱水を負荷し、その影響を検討した。

[対象と方法]

100-200g の Wistar 系ラットを使用した。AVP 群(n=10, 5 匹)には Arg-Vasopressin (Daiichi-Sankyo, Japan) 0.02units/g を、コントロール群(n=10, 5 匹)には同量の生理食塩水を腹腔内に投与した。また脱水後 AVP 群(n=10, 5 匹)に対しては、24 時間の完全飲水制限後、AVP 群と同量の AVP を腹腔内に投与した。3 群ともに 1hr 後にエーテルによる深麻酔下に断頭し、側頭骨を採取し蝸牛頂回転の前庭階を一部開放し、基底回転から 2.5%グルタルアルデヒドを注入する還流固定と浸透固定の後に型どおりの方法で、超薄切片を作製し電子顕微鏡下に観察した。観察面は蝸牛軸平面とすることを原則とした。中間細胞、周皮細胞の液胞の形成は各蝸牛回転で差がある可能性があるため、検討部位は第 2 回転の鼓室側の血管条に限定した。観察倍率は 2000 倍とし、血管条全体を分割して撮影し、各画像をソフトウェア上で統合、血管条全体を一つの画像にし、存在する液胞の面積を合計して各群で比較した。また観察面に差があると血管条・液胞の断面積が変化する可能性があるため、血管条あたりの液胞の合計面積の血管条面積に対する比 (液胞面積比: 液胞の合計面積/血管条面積) を求め、それらも 3 群で比較した。ただし測定する液胞は長径が 1 μm 以上のものみに限定した。

[結果]

血管条全体の面積は 3 群では差を認めなかった (図 1)。3 群の代表的な中間細胞の所見を図 2 に示す。中間細胞や周皮細胞には細胞内浮腫と考えられる液胞が、主に AVP 群・脱水後 AVP 群に認められた。液胞面積は脱水後 AVP 群で最も増大した。一つの血管条に認められた液胞の合計面積 (μm^2) はコントロール群: 30.7 ± 16.1 、AVP 群: 91.0 ± 49.2 、脱水後 AVP 群: 207.8 ± 149.9 であり各群間にそれぞれ有意な差を認めた ($P < 0.01$) (図 3)。液胞面積比はコントロール群: 0.011 ± 0.006 、AVP 群: 0.031 ± 0.014 、脱水後 AVP 群: 0.062 ± 0.043 であり各群間で同様に有意な差を認めた ($P < 0.01$) (図 4)。

[考察]

これまで、外因性物質の投与に伴う血管条形態の変化に関する報告は多数存在する。しかし本研究では、内因性物質でもある 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 の分泌の増加に、または脱水負荷による 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認められる可能性があることを意味する。これまでの我々の研究で認められた、AVP の投与後の聴覚機能低下⁹⁾や Mori らの報告にある AVP の投与による EP の低下¹⁰⁾は、この現象で説明できる可能性がある。中間細胞の細胞内浮腫の結果、血管条組織全体の循環障害が生じ、組織酸素分圧の低下が起り、Na-K ATPase などの機能低下を介して、各種のイオン代謝に障害が生じたために、血管条機能が低下した可能性が示唆された。今回の検討では脱水負荷が、この機能低下をより増幅させたと考えられた。これらのことから血管条機能の維持に、脱水が負の影響を及ぼし、Hydration などによる内耳循環の改善や AVP の分泌抑制は内耳性難聴の予防、治療に関連する可能性が示唆される⁷⁾。

[結論]

本研究では、AVP の腹腔内投与により、蝸牛血管条の中間細胞、周皮細胞に細胞内浮腫と考えられる液胞を認めた。この液胞は 24 時間の脱水の前負荷の後に AVP を腹腔内に投与することでより増大した。

[参考文献]

1. Takeda T, Takeda S, Kitano H, et al. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration vasopressin. *Hear. Res.* 2000; 140: 1-6.
2. Sawada S, Takeda T, Kitano H, et al. Aquaporin-2 regulation by vasopressin in the rat inner ear. *Neuro Report* 2002; 13: 1127-1129.
3. Takeda T, Sawada S, Takeda S, et al. The effects of V2 antagonist (OPC-31260) on endolymphatic hydrops. *Hear. Res.* 2003; 182: 9-18
4. Kitano H, Suzuki M, Kitanishi T, et al. Regulation of inner ear fluid in the rat by vasopressin. *Neuro Report* 1999; 10: 1205-1207.
5. Takeda T, Kakigi A, Saito H, Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995; Suppl 519: 219-222.
6. Kumagami H, Loewenheim H, Beitz E, et al. The effect of anti-diuretic hormone on the endolymphatic sac of the inner ear. *Pflügers Arch.* 1998; 436: 970-975
7. Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, Okamoto M. Water May Cure Patients With Meniere Disease. *Laryngoscope* 2006; 1455-1460.
8. Mhatre AN, Jero J, Chiappini I, Bolasco G, Barbara M, Lalwani, AK. Aquaporin-2 expression in the mammalian cochlea and investigation of its role in Meniere's disease. *Hear. Res.* 2002; 170: 59-69.
9. 長沼英明、河原克雅、鈴木善郎、岡本牧人、徳増厚二、山科正平、橋本晋一郎. 実験的内リンパ水腫動物モデルにおける聴覚の経時的変化の検討. *Otology Japan* 12(4): 402, 2002.
10. Mori N, Ohya A, Shugyo A, Matsunaga T: The change in the electrical resistance of the scala media produced by vasopressin. *Acta Otolaryngol (Stockh)*;104: 66-70, 1987.

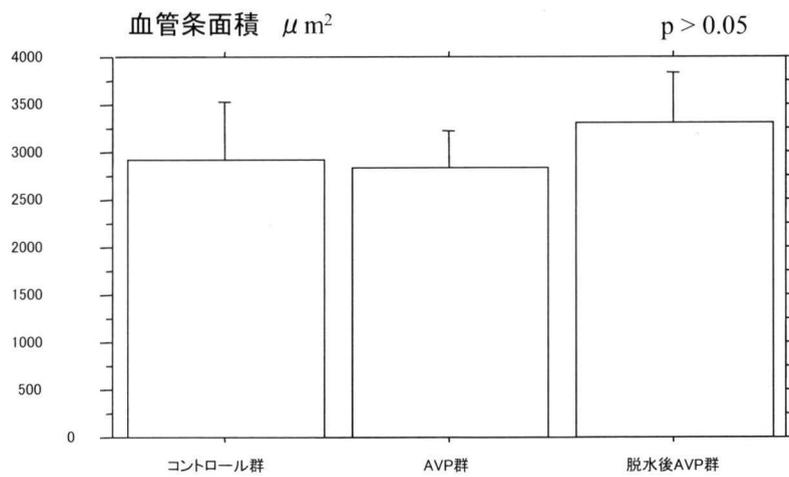


図1 血管条全体の面積の比較

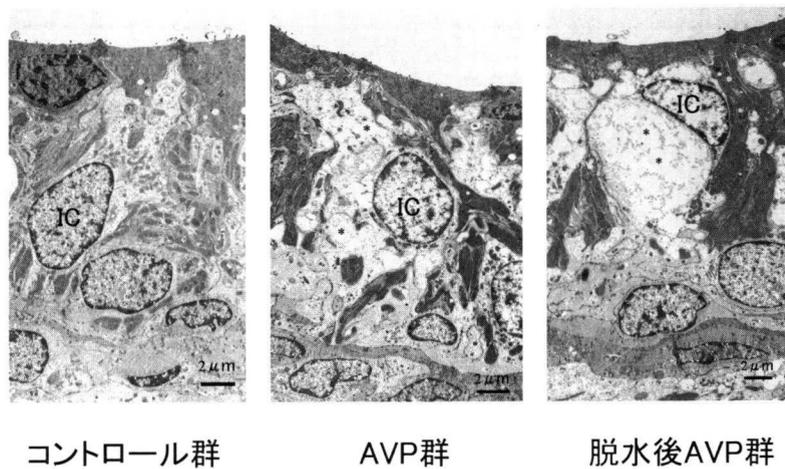


図2 3群の代表的な中間細胞の所見
IC: 中間細胞 *: 液胞

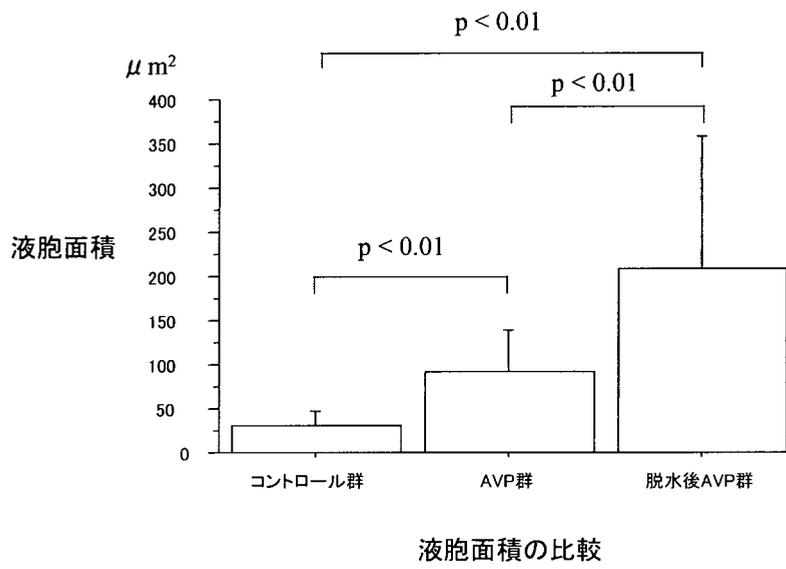


図3 液胞面積の比較

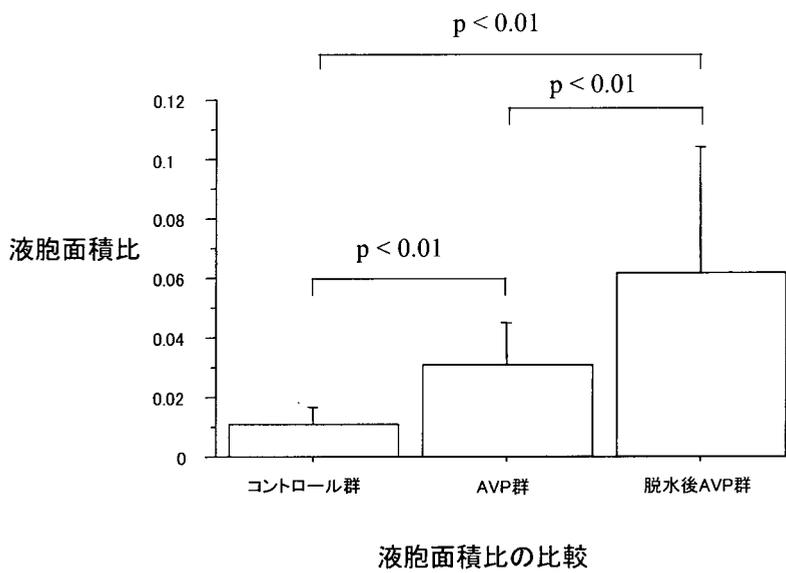


図4 液胞面積比の比較

7. 両側内耳破壊が 5CSRTT に及ぼす影響

増村千佐子, 堀井 新, 土井勝美, 猪原秀典 (大阪大),
C. L. Darington, P. F. Smith (Univ. of Otago, New Zealand)

[はじめに]

近年の様々な研究結果から、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知られるようになった。前庭入力系の変化が海馬に分子生物学的、電気生理学的変化をもたらすことが示されており、前庭入力系と海馬の関連はよく知られるものとなっている。新たには、一側内耳破壊後のラットで嗅内皮質と嗅周皮質でNOSとアルギニンの発現変化(1)、またラット行動実験では両側内耳破壊後の物体認知力障害(2)が生じることが報告されており、前庭入力系が障害されることで認知力にも影響が及ぼされることが示唆される。しかしながら、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。本研究では5-選択反応時間課題(5-choice serial reaction time task; 5CSRTT)を用いて両側内耳破壊(BVD)がラットの注意機能にどのような影響を及ぼすかを検討した。

[対象と方法]

動物はWistarラットを用いた。実験は両側内耳破壊群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。

[結果]

>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。

[考察]

以上のことから、前頭葉機能を反映するという5CSRTTによって、今回両側内耳破壊群では注意機能障害が生じることが示された。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、今回BVD群はシャム群と比べomission数には差がなく、これは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も示されている(4)(5)。これらのことから、今回の結果は前頭葉の注意機能+海馬の空間記憶におきた障害によるものという解釈もできる。前頭葉でモノアミン神経伝達物質関連タンパクに発現変化がみられるという報告(3)とあわせると、前庭入力系と前頭葉に何らかの関連のあることが示唆される。

[結論]

今回の結果から、少なくとも前庭機能の障害によって能動行動にも影響が出ることが示唆された。このことからめまい患者たちの生活の質の改善のための治療、リハビリを考える際、注意力障害や能動行動障害の改善にも留意することも重要であると思われる。