

200936268A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

自己免疫性内耳障害の実態把握のための
多施設研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 **柿 木 章 伸**

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

自己免疫性内耳障害の実態把握のための
多施設研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 柿木 章伸

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
自己免疫性内耳障害の実態把握のための多施設研究	
柿木 章伸	1
II. 分担研究報告書	
1. モルモットのアレルギー性内リンパ水腫に関する研究	4
山唄 達也	
2. 対側型遅発性内リンパ水腫に対する自己免疫学的研究	6
渡辺 行雄	
3. 自己免疫疾患関連性難聴および前庭障害に伴う循環調節障害に関する研究	8
青木 光広	
4. 京都大学附属病院めまい外来における自己免疫疾患に関する研究	11
伊藤 壽一	
5. 自己免疫性内耳障害例の神経耳科的所見と治療に関する研究	13
鈴木 衛	
6. Wegener 肉芽腫と急性内耳障害に関する研究	15
高橋 克昌	
7. プロスタグランジンの内耳障害治療機転に関する基礎的研究	17
工田 昌也	
8. MPO-ANCA 陽性内耳炎に関する研究	19
武田 憲昭	
9. 自己免疫性感音難聴の 3 症例	24
土井 勝美	
10. 自己免疫性内耳障害関連疾患における内耳障害のメカニズムに関する研究	28
長沼 英明	
11. 自己免疫性内耳障害とサイトカインに関する研究	31
山下 裕司	
12. 自己免疫性内耳障害の実態把握のためのアンケート調査	34
山口 拓洋	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	36
IV. 研究成果の刊行物・別刷	40

研究要旨 後ろ向き研究による自己免疫性内耳障害の臨床的特徴の抽出と治療指針（案）の作成のために、研究分担者に平成21年1月1日から12月31日に新規発症して受診した自己免疫性内耳障害および疑い例を抽出し、臨床的特徴を抽出するためのアンケートを作成し配布した。このアンケート結果から、治療指針を作成するための診断基準が確立されていない点が問題となっていた。そのため、第1に診断基準案を作成した。

基礎研究として、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関する研究、プロスタグランジンの内耳障害治療機転に関する基礎的検討、モルモットのアレルギー性内リンパ水腫に関する研究を行った。

臨床研究として、各施設の自己免疫性内耳障害患者について検討を行った。

A. 研究目的

自己免疫性内耳障害は、自己抗体もしくは免疫担当細胞が内耳を標的とすることにより発症する、進行性の難聴およびめまいを有する疾患である。自己免疫性内耳障害は、まれな疾患であり、難聴もしくはめまい患者の1%以下と考えられている。典型的な臨床像は、数か月にわたり耳鳴を伴う進行性の難聴である。血液検査では、自己抗体が陽性となることがある。耳鳴と難聴は両側性のこともある。約半数ではめまい体平衡異常をきたす。本疾患は根本的な原因は不明であり、根治的な治療法が確立しておらず、かつ後遺症を残すおそれがある。患者数が少ないため、多施設間で臨床的および基礎的研究を行い、自己免疫性内耳障害の治療のための指針又はそれに準ずるものを取りまとめ、疾病の実態把握に努めることを目的とする。さらに、基礎的臨床的研究により本疾患の解明を行うことを目的とする。

B. 研究方法

後ろ向き研究による自己免疫性内耳障害の臨床的特徴の抽出と治療指針（案）の作成のために、研究分担者に平成21年1月1日から12月31日に新規発症して受診した自己免疫性内耳障害および疑い例を抽出し、臨床的特徴を抽出するためのアンケートを作成し配布した。このアンケート結果をもとに診断基準（案）を作成した。

基礎研究：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

化に関する研究。プロスタグランジンの内耳障害治療機転に関する基礎的検討。モルモットのアレルギー性内リンパ水腫。以上3項目に関して行った。

臨床研究：各施設における自己免疫性内耳障害症例を検討した。

（倫理面への配慮）

研究に際しては各施設の倫理委員会の承認を受けて行なった。

C. 研究結果

後ろ向き研究による自己免疫性内耳障害の臨床的特徴の抽出と治療指針（案）の作成のために、研究分担者に平成21年1月1日から12月31日に新規発症して受診した自己免疫性内耳障害および疑い例を抽出し、臨床的特徴を抽出するためのアンケートを作成し配布した。このアンケート結果から、治療指針を作成するための診断基準が確立されていない点が問題となっていた。そのため、第1に診断基準案を作成した。

自己免疫性内耳障害診断基準案

1. 進行性の難聴、耳鳴およびめまいを認める。
2. 他の自己免疫性疾患に合併して難聴、耳鳴およびめまいを認める。
3. ステロイドや免疫抑制剤により難聴、耳鳴およびめまいが改善する。
4. 1.、2.、3. に該当する他疾患を認めない。
5. 検査所見

①赤血球沈降係数の亢進

②抗核抗体の陽性

③MPO-ANCAの陽性

④内耳特異抗体の陽性

自己免疫性内耳障害は、自己抗体もしくは免疫担当細胞が内耳を標的とすることにより発症するが、これを証明する検査方法は未だ確立されていない。

診断に際しては、1.、2.、3.によって自己免疫性内耳障害を疑い、4.によって他の疾患を除外し、5.によって診断をさらに確実なものとする。

基礎研究：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関する研究において、テブレノン投与により炎症性サイトカインの発現 (IL6、TNF α 、IL1 β) に変化が認められた。

プロスタグランジンの内耳障害治療機転に関する基礎的検討において、マウス内耳においてプロスタグランジンレセプターEP4、FPが発現し、プロスタグランジンの産生に関与するCOX1、COX2は血管系基底細胞に発現することが判明した。

モルモットのアレルギー性内リンパ水腫に関する研究において、モルモットをジニトロフェニールアスカーリス (DNP-As) 抗原で全身感作し、DNP-BSA (含DNP-As 0.25 μ g)を皮下注しアレルギー反応を誘発すると内リンパ水腫が形成されることが分かった。さらに、ロイコトリエン受容体拮抗薬は内リンパ水腫形成を抑制することも分かった。

臨床研究：原因不明の感音難聴のうち自己免疫性内耳障害が含まれている可能性が示唆された。血管炎が主体となるMPO-ANCA陽性群が一つの疾患概念となる可能性が示唆された。ステロイド治療により速やかに抗核抗体等の自己免疫性疾患の血液検査血管が陰性化することがあるので、ステロイド治療の前には必ず検査をしないと原因不明例となる危険性あることが判明した。治療抵抗性で聾に至る症例が存在した。

D. 考察

後ろ向き研究による自己免疫性内耳障害の臨床的特徴の抽出と治療指針 (案) の作成のために、研究分担者に平成21年1月1日から12月31日に新規発症して受診した自己免疫性内耳障害および疑い例

を抽出し、臨床的特徴を抽出するためのアンケートを作成し配布した。このアンケート結果から、治療指針を作成するための診断基準が確立されていない点が問題となっていた。そのため、第1に診断基準案を作成した。診断基準案は、再検討を加えより良いものとする必要がある。この診断基準をもとに治療指針を作成する必要がある。

基礎研究：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関する研究において、テブレノン投与により炎症性サイトカインの発現 (IL6、TNF α 、IL1 β) に変化が認められたことから、自己免疫性内耳障害の治療薬の可能性が示唆された。

プロスタグランジンの内耳障害治療機転に関する基礎的検討において、臨床的に治療薬として使用されているプロスタグランジンの内耳での作用部位が同定された。

モルモットのアレルギー性内リンパ水腫に関する研究において、全身性のアレルギーで内耳障害が発症し治療薬の可能性が示唆された。

臨床研究：原因不明の感音難聴のうち自己免疫性内耳障害が含まれている可能性が示唆されたことから、本疾患の診断基準の作成が重要と考えられる。血管炎が主体となるMPO-ANCA陽性群が一つの疾患概念となる可能性が示唆された。このことは、自己免疫性内耳障害の中にいくつかのサブグループが存在すると考えられる。これらを考慮した疾患分類が必要と考える。ステロイド治療により速やかに抗核抗体等の自己免疫性疾患の血液検査血管が陰性化することがあるので、ステロイド治療の前には必ず検査をしないと原因不明例となる危険性あることが判明したことから、検査方法の統一化が必要と考える。治療抵抗性で聾に至る症例もあるため、治療法の検討が課題である。

E. 結論

自己免疫性内耳障害の実態調査を行ったが、診断基準が存在しないため症例の収集に苦慮した。そのため、本研究では、診断基準案を作成した。

基礎研究においては、テブレノン、ロイコトリエン受容体拮抗薬に新しい治療薬の可能性がみられた。

臨床研究においては、診断基準の必要性、検査方法の注意点、治療法の検討が確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

モルモットのアレルギー性内リンパ水腫に関する研究

研究分担者 山唄達也 東京大学医学系研究科 教授

研究要旨 自己免疫性内耳障害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、モルモットのアレルギー性内リンパ水腫に関する研究を行った。その結果、モルモットをジニトロフェニールアスカーリス(DNP-As)抗原で感作し、内リンパ水腫が形成されることを確認した。さらに、ロイコトリエン受容体拮抗薬により内リンパ水腫形成が抑制された、今後の、自己免疫性内耳障害の治療に役立つものと期待された。

A. 研究目的

内耳障害にアレルギー性反応が関与していることは古くから報告されている。メニエール病や内リンパ水腫関連疾患においてもアレルギーの関与が予想される症例が存在する。モルモットを用いてアレルギー反応により内リンパ水腫が形成されるか否か、ロイコトリエン受容体拮抗薬により内リンパ水腫は軽減するかについて検証する。

B. 研究方法

動物は白色モルモットを使用した。

実験1 (46匹)

全身感作のためにジニトロフェニールアスカーリス(DNP-As)抗原を2クール(DNP-As(5 μ g) + 水酸化アルミニウムゲル5mg)投与した。1クールは2回/月としている。次に誘発として2クール目終了後1週後にDNP-BSA(含DNP-As 0.25 μ g)を皮下注射し、形態変化(中央階の容積変化)を以下のごとく観察した。誘発後1, 12, 24, 36時間後の組織学的変化を観察(各6, 12, 12, 6匹)。コントロールとして感作後に生食を皮下注射(10匹)した動物を使用した。

実験2 (18匹)

実験1と同様の全身感作の後、誘発前1時間目にプラシルカスト水和物30mg/kgを経口投与した。誘発後12, 24, 36時間後の組織学的変化を観察した(各6匹)。

実験3 (18匹)

実験1と同様の全身感作の後、実験1と同様の誘発(6匹)を行った。その他に、誘発前1時間目にロイコトリエン受容体拮抗薬(LRA)(プラシルカスト水和物)を経口投与した動物が4匹。コントロールとして感作後に

生食を皮下注射した動物が8匹である。これらの動物の誘発後1時間後の血漿抗利尿ホルモンを測定した。

(倫理面への配慮)

研究に際しては東京大学医学系研究科動物実験委員会の規定に沿って行った。

C. 研究結果

実験1

中央階の容積増加率(%)：コントロール5.2 \pm 1.6、誘発後1時間6.6 \pm 4.8、12時間13.7 \pm 8.4、24時間10.4 \pm 6.2、36時間13.3 \pm 6.1であった。12、24、36時間はCochran-Cox testにおいて有意水準5%未満で有意差を認めた。また、内リンパ嚢には肥満細胞が出現し、脱顆粒を起こしていた。

実験2

中央階の容積増加率(%)：誘発後12時間4.3 \pm 3.1、24時間5.9 \pm 4.3、36時間5.7 \pm 4.5であった。いずれもCochran-Cox testにおいてコントロールと有意差を認めなかった。

実験3

血漿抗利尿ホルモン値(pg/ml)：コントロール5.2 \pm 1.6、DNP-As誘発LRA(+)6.6 \pm 4.8、DNP-As誘発LRA(-)13.7 \pm 8.4であった。ANOVA F-test後にFisher's least significance difference methodを行い、コントロールとDNP-As誘発LRA(+)間では1%未満、コントロールとDNP-As誘発LRA(-)間では1%未満、DNP-As誘発LRA(+)とDNP-As誘発LRA(-)間では5%未満の有意水準を持って有意差を認めた。

D. 考察

DNP-Asによる全身感作・誘発によりアレルギー反応が内耳に起きることが判明した。内リ

ンパ水腫は12時間以降に認められており、LRAの前投与により内リンパ水腫は形成されなかった。内リンパ嚢に出現した肥満細胞は脱顆粒を起こしておりケミカルメディエーターが放出されたと思われる。この反応は誘発後1時間目に認められたが12時間目には認められず、即時型アレルギー反応と思われる。この結果からは、内リンパ嚢においてアレルギー反応がおこり内リンパ嚢の機能障害のために内リンパ水腫が形成されたと考えられる。さらに、血漿抗利尿ホルモンが上昇していることも内リンパ水腫を増大させている原因と考えられる。

E. 結論

DNP-Asはアレルギー性内リンパ水腫を引き起こし、p-AVPを上昇させた。

LRAの前投与は、この内リンパ水腫を抑制させた。

このアレルギー反応は内リンパ嚢で肥満細胞の脱顆粒が認められたことより、1型アレルギーと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 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

対側型遅発性内リンパ水腫は先行する高度難聴に引き続き、対側耳に聴力変動をおこし、時にメニエール病様のめまい症状を起こす疾患である。その発症機序には自己免疫学的な要素も考えられている。そこで今回以下の研究を行った。

1. 対側型遅発性内リンパ水腫を血清学的に調査した。対側型遅発性内リンパ水腫、同側型遅発性内リンパ水腫、メニエール病、突発性難聴、顔面神経麻痺の各症例に対し、血清学的に免疫複合体を測定し免疫異常の有無を調べた。対側型遅発性内リンパ水腫は、Raji cell法、抗C1q法、抗C3d法のいずれの検査法でも他疾患すなわちメニエール病、突発性難聴などに対し、高率に免疫複合体の異常値を認めた。
2. 対側型遅発性内リンパ水腫を疫学的に調査した。過去17年間で当科を受診した一側高度感音難聴症例をretrospectiveに分析すると全428症例であり、その中に占める対側型遅発性内リンパ水腫は17例、 $17/428=3.9\%$ であった。同時期に当科を受診したメニエール病は275例で当耳鼻科受診新患数48065例に対し $275/48065=0.6\%$ であった。すなわち疫学的調査からは、対側型遅発性内リンパ水腫は一側高度感音難聴に偶然メニエール病が発症したものとは異なる可能性を、その発症率の相違から示唆した。

以上より、対側型遅発性内リンパ水腫は自己免疫性内耳障害の要素を有しており、血清学的な検査も含めて当該疾患にアプローチする必要があると考えられる。

A. 研究目的

対側型遅発性内リンパ水腫は先行する一側高度感音難聴の対側（良聴耳）に新たに聴力障害が出現し、メニエール病様の前庭症状（めまい）が随伴する疾患である。

内リンパ水腫推定検査ではメニエール病同様、陽性所見が認められるため、一側高度感音難聴に偶発的にメニエール病が発症した可能性も考えられるが、先行した高度難聴に関連して、自己免疫性に対側耳が障害されている可能性も指摘されていた。

そこで今回、対側型遅発性内リンパ水腫を血清免疫学的・疫学的に調査し、自己免疫との関連性について考察することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対側型遅発性内リンパ水腫 8 例に対し免疫複合体を測定し、他疾患と比較した。測定項目はRaji cell法、抗C1q抗体法、抗C3d抗体法を用いた。比較対象として、同側型遅発性内リンパ水腫 2 例、メニエール病 6 例、突発性難聴 6 例、顔面神経麻痺 2 例とした。

（倫理面への配慮）

対象患者には研究の必要性を十分説明し了解を得た上で採血を行った。

2. 1979年10月から1996年5月までに富山医科薬科大学附属病院耳鼻咽喉科を受診した一側高度感音難聴全 428 例をretrospectiveに調査した。

C. 研究結果

1. 血清学的研究

Raji cell法

対側型遅発性内リンパ水腫 (DEH) 8 例中 7 例 87.5%が異常値を示した。他疾患は同側型DEH 2 例中 2 例 100%、メニエール病 6 例中 3 例 50%、突発性難聴 6 例中 4 例 67%、顔面神経麻痺 4 例中 1 例 25%が異常値を呈した。

抗C1q抗体法

対側型DEHは8例中2例25%で異常値を示したが、他疾患は異常値を呈する症例を認めなかった。

抗C3d抗体法

対側型DEHは8例中3例37.5%で異常値を示した。他疾患では突発性難聴で1例のみ異常値を示した。

2. 疫学的研究

過去17年間で当科を受診した一側高度感音難聴症例は全428症例であった。対側型DEHの母集団はまさに一側高度感音難聴であり、その中に占める対側型DEHは17例であった。一側高

度感音難聴から対側型DEHが発生する率は $17/428=3.9\%$ であることがわかった。

同時期に当科を受診したメニエール症例は275例であり、同じく当耳鼻科新患数は48065例であった。当科のメニエール病症例は $275/48065=0.6\%$ であることがわかった。

D. 考察

対側型DEHと自己免疫との関連性を調査するために、血清免疫学的研究および疫学的研究を行った。

血清免疫学的研究では測定方法によってバラツキがみられた。すなわちRaji cell法では対側型DEHのみならず、他疾患でも異常値が認められた。しかし抗C1q抗体法、抗C3d抗体法では対側型DEHでそれぞれ25%、37.5%と異常値が認められたが、他疾患ではわずかに突発性難聴1例が抗C3d抗体法で異常値を示したのみであった。免疫複合体の測定方法は様々であるが、対側型DEHは少なくとも3測定方法全てで異常値を呈し、血清免疫学的に自己免疫との関連を示唆する結果と考察された。ただし測定方法によって結果にバラツキが認められるため、今後当該疾患に関しその測定方法が至適であるかさらなる検討が必要であると考察された。

また疫学的研究結果からは、一側高度感音難聴を母集団とする対側型DEHは全428例の調査で17例3.9%であった。

対側型DEHは一側高度感音難聴にたまたま対側耳にメニエール病が発生したと考えることもできる。しかし本研究では当科受診患者48065例から調べたメニエール病発生率は275例0.6%であり、対側型DEHの発生率3.9%はそれに比較し高率である。

従って対側型DEHは一側高度感音難聴に偶発的にメニエール病が発生したものとは異なる発生要因が考察された。

E. 結論

対側型DEHは血清免疫学的に他疾患と比較して免疫複合体の異常値を呈しており、また疫学的にも一側高度感音難聴に偶発的にメニエール病を発症したものより高率であることから、自己免疫性内耳障害の可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1) 藤坂実千郎、麻生 伸、渡辺行雄、水越鉄理：内リンパ水腫と免疫異常. *Audiology Japan* Vol. 34, No. 5, p491-492, 1991.

2) 藤坂実千郎、麻生 伸、渡辺行雄：一側高度感音難聴症例における遅発性内リンパ水腫の発症. *Audiology Japan* Vol. 39, No. 5, p353-354, 1996.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

自己免疫的機序の関与がある高安動脈炎に伴う感音難聴および前庭症状について検討した。変動する聴力悪化に従い、初期は低音部の聴力閾値上昇がみられ、ステロイド反応性に聴力改善が見られたが徐々に反応性が不良になり、最後には高音域を含めた全周波数域の聴力閾値上昇がみられた。また、中耳粘膜病理所見からは小血管における血管炎の所見は認めず、石灰化あるいは変性骨が散見され、人工内耳手術により良好な聴力再獲得が可能であった。これらのことから難聴の発症機序は椎骨動脈系の拡張、動脈瘤形成に伴う内耳循環障害から生じる内リンパ水腫形成あるいは蝸牛動脈系の閉塞が原因と思われた。一方で、前庭症状の発現機序についてはいまだ不明な点が多い。高安動脈炎をはじめ、自己免疫性障害に伴うめまいはその循環障害に伴ういわゆる頭部乏血反応によるものと解釈されることが少なくない。我々は前庭系とくに耳石系の障害に伴う起立性循環調節への影響について検討した。この結果は自己免疫障害のみならず前庭障害患者にしばしばみられる立ち眩みなど起立性調節障害症状の発現に耳石系の関与を示唆するものと考えられる。

A. 研究目的

原因不明の内耳障害の一部に自己免疫が関連している可能性が以前から報告されている。これには、背景に自己免疫疾患がないケースで自己免疫的機序が関与して感音難聴やめまいを引き起こしている場合や自己免疫疾患に関連して変動性難聴や反復性めまいを引き起こしている場合がある。後者については自己免疫が関与している可能性は高く、以前から報告が多い。とくに高安動脈炎ではめまいを呈する症例が多いが、それらは頭部乏血症状と言われ、前庭系の障害によるものはあまり重要視されていない。また、感音難聴を呈する症例も報告はされてきているがその頻度や機序については不明である。

B. 研究方法

1) 過去に報告された高安動脈炎に伴う難聴およびめまい症例に関する検証を行い、その発症様式ならびに検査所見から内耳障害の発症機序を考察する。また、高安動脈炎に伴う難聴症例における長期的推移を観察する。周波数ごとの聴力レベルの変化を検証する。中耳粘膜から採取した病理組織所見、側頭骨CT、内耳MRI所見をレトロスペクティブに検証した。HLA遺伝子について、他の自己免疫疾患における感受性ならびにその予後との関連性を過去の報告を含めて考察した。

2) 前庭器官は平衡感覚および姿勢制御に

重要であるばかりでなく、循環調節にも重要な役割を果たしていることが報告されている。我々は、いままでに当科受診しためまい症例の平衡機能検査の結果を用いて、循環調節に対する前庭機能の役割について検討した。また、内耳疾患症例における前庭系入力異常が、起立時の動脈血圧調節に変調をきたすかを、非観血的連続血圧測定装置を用いて、仰臥位から60°までのhead up tilt試験を行い、健常成人と内耳疾患症例での起立性循環調節機能の違いを比較し、さらに、電流0.1~0.6 mA、刺激頻度2.5 Hz、持続200 msの微弱な矩形波皮の前庭電気刺激を行い、head up tilt試験に伴う血圧低下に与える影響を検討した。

C. 研究結果

1) 難聴の悪化に従い、低音部の聴力閾値上昇がみられ、ステロイド投与に反応性に聴力改善が見られたが徐々に反応性が弱くなり、晩期では高音域を含めた全周波数域の聴力閾値上昇が出現した。ステロイド反応性は徐々に低下し、高度難聴にいたるケースが少なくない。そうした症例へは人工内耳埋め込み術は有効で高い聴取能を再獲得可能であった。また、今回の結果では、自己免疫疾患にしばしばみられる臨床検査データの変化はみられなかった。採取した中耳粘膜病理所見からは小血管における血管炎の所見は認めず、石灰化あるいは変性骨が散見された。また、予後

因子を規定するといわれるHLA遺伝子についても検討した。HLAクラスIであるHLA-B*52およびクラスIIであるHLA-DR*04がそれぞれ陽性であった。

2) 前庭障害急性期症例、とくに自覚的視性垂直位(Subjective visual vertical; SVV)が2度以上偏倚していた症例では能動的起立試験において起立直後、1分後、2分後の血圧上昇がみられず、むしろ低下していた。健常成人ならびにSVV異常を伴わない前庭障害急性期症例との間に有意な差を認めた。また、head up tilt試験では起立初期反応において、急性期前庭傷害例においては著しい血圧低下がみられたが、前述した矩形波皮的前庭電気刺激を与えることで血圧低下が緩和された。

D. 考察

1) 高安動脈炎に伴う難聴の発症様式は、突発性難聴様の発現を認めることが多いが、ステロイド反応性が高いとされてきた。しかし、しばしば高度難聴に至るケースも少なくない。本研究の症例では、初期には低音～中音域の聴力閾値の上昇を認め、ステロイド投与により速やかに回復した。初期における聴力低下にはステロイド反応性は良好であったが、徐々に反応性低下し、高音域を含めた全周波数域で高度難聴に至った。その際におけるステロイドの反応性は不良であった。また、中耳粘膜における微小血管は軽度肥厚を認める程度で炎症所見に乏しく、変性骨あるいは石灰化を認めた。このことは以前から言われているように、高安動脈炎などでは大血管にのみ炎症所見がみられ微小血管にはみられないことを反映しているものかもしれない。また、人工内耳により良好な聴力を回復したことは障害部位として蝸牛有毛細胞であることを示唆する。以上のことから、高安動脈炎に伴う難聴発症機序として、椎骨動脈系の拡張、動脈瘤形成に伴う内耳循環障害から生じる内リンパ水腫形成、そして高度難聴に至るケースでは蝸牛動脈系の閉塞が考えられた。また、HLAクラスIであるHLA-B*52およびクラスIIであるHLA-DR*04陽性例では血管炎を始め、他の自己免疫疾患におけるステロイド反応性が悪いとされる。今回ステロイド抵抗性であった症例は遺伝子多型陽性であった。こうした遺伝子多型が内耳障害発症にいかに関与するかは今後の課題である。

2) 耳石系は半規管系に比べて循環障害や加齢の影響を受けやすいとされる。今回の結果では、耳石系障害急性期には起立性循環調節に障害を来している可能性を示唆した。過去の報告からも耳石交感神経反射は起立時などの血圧維持に関与している可能性がある。自己免疫性前庭障害のみならず、起立初期反応における循環調節に前庭機能の関与が示唆され、こうした面を考慮することが病巣不明なめまい症例における治療向上につながっていくものと推察する。

E. 結論

高安動脈炎に伴う難聴発症機序として、内リンパ水腫形成、そして蝸牛動脈系の閉塞が原因と思われた。また、ステロイド反応性は良好である一方抵抗性を示す症例もあり予後規定因子として遺伝子多型など今後検討課題である。自己免疫疾患のみならず前庭障害症例にもしばしばみられる立ち眩みなど起立調節障害様めまいの発症機序として耳石系障害に伴う起立性循環調節不全の可能性を報告した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・Aoki M, Hayashi H, Kuze B, Mizuta K, Ito Y. The association of the plasma vasopressin level during attacks with a prognosis of Meniere's disease. *International Journal of Audiology* 49: 1-6, 2010
- ・Asai M, Aoki M, Hayashi H, Yamada N, Mizuta K, Ito Y. The subclinical deviation of the subjective visual vertical in patients affected by a primary headache. *Acta Otolaryngologica* 129: 30-35, 2009
- ・青木光広、出原啓一 めまいのリハビリテーション 耳鼻臨床 103: 100-101, 2010
- ・水田啓介、時田 喬、伊藤八次、青木光広、久世文也 一側迷路障害例の重心動揺における最大リアプノフ指数の検討 日耳鼻 112: 791-800, 2009
- ・青木光広、林 寿光、安藤健一、山田南星、水田啓介、伊藤八次、加藤博基 進行性難聴

を呈した cochlear nerve deficiency の 2 症例
Otology Jpn 19: 49-54, 2009

2. 学会発表

青木光広 教育講演 自律神経とめまい 第
68回 日本めまい平衡医学会 2009, 11, 徳
島

・青木光広、浅井雅幸、西堀丈純、水田啓介、
伊藤八次 メニエール病の予後と血漿バツ
プレッシン濃度の関連性 日本耳鼻咽喉科学
会総会 2009, 5, 東京

・坂井田 譲、青木光広、久世文也、水田 啓
介、伊藤 八次 起立性循環障害におけ
る前庭交感神経反射の関与 第68回 日本め
まい平衡医学会 2009, 11, 徳島

・Aoki M, Nishihori T, Jian Y, Nagasaki S,
Izuhara K, Furuta Y, Asai M, Ito Y. A
clinical significance of PID controller
for keeping ability of lateral body balance.
XIXth conference of the international
society for posture and gait research.

Bologna, Italy, June 21-25, 2009.

・Asai M, Nishihori T, Kuze B, Aoki M, Mizuta
K, Ito Y. Analysis for stepping by force
platform and motion analysis system.
XIXth conference of the international
society for posture and gait research.
Bologna, Italy, June 21-25, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

研究要旨

めまいの発生機序として多くの報告があるが、近年その一つに自己免疫性要因が指摘されている。病態としては血管炎や自己抗体などの関与が指摘されているが、その詳細については未だ解明されていない。そこで今回我々は、臨床症例を対象に自己免疫疾患とめまい症例について検討を行った。

2006年9月から2009年2月の30ヶ月間に当院めまい外来初診患者612例のうち、自己免疫疾患との合併を認めた16症例を対象にretrospectiveに検討した。

結果：めまい患者数の2.6%に自己免疫疾患を認めた。内訳は平均年齢54歳で、男女比が1：15で女性に多く認めた。またリウマチ症例が最多で、メニエール病との合併を認めた症例が多く、両者に関連がある可能性も示唆された。

さらにこの16例のうちの1例である非典型的Cogan症候群例についても詳細を検討した。

A. 研究目的

1) めまいの発生要因として様々なものが考慮されているが、その一つに内耳免疫障害説が挙げられる。近年実験動物にても内耳免疫障害にてめまいが発症しうることが証明されており、臨床でもその関連が示唆されている。今回我々はめまい外来を受診された患者の中から自己免疫疾患を合併していた症例について検討し、めまいとの関連を分析した。

B. 研究方法

2006年9月から2009年2月の30ヶ月間に京大病院めまい外来を受診した612症例のうち、系統的自己免疫疾患を合併した16症例について検討を行った。

またその中の一症例である非典型的Cogan症候群例についても詳細を検討した。

C. 研究結果

めまい患者総数のうち、系統的自己免疫疾患を合併したのは16例(2.6%)であった。年齢は31歳から83歳までで、平均は54歳であった。男女比は1:15で女性に多く見られた。内訳はリウマチ症例が5例で最多、次にSLE症例が3例、強皮症が2例で、ほか多発性筋炎や非典型的Cogan症候群例などが1例ずつであった。

また内耳障害としてはメニエール病様症状を呈した症例が5例と最多であった。そのうち3

人でリウマチの合併を認めた。

検査結果では血沈亢進例が9例(56.3%)、補体価上昇例5例(31.3%)、抗核抗体陽性例4例(25%)であった。難聴は8例(50%)で認め、7例は片側性であった。

また非典型的Cogan症候群と考えられる症例は41歳女性で、発熱、回転性めまい、感音難聴、胸水および眼球結膜の充血を認めた。左CP50%を認めたが、ステロイド治療により難聴およびめまい症状は改善傾向にある。

D. 考察

今回の検討ではメニエール病患者184人中3人でリウマチ症例を認めた。これはリウマチの発症頻度が1/2000人(Gabriel, 2009)であることを考慮すると非常に高頻度に合併している可能性が高いと考えられる。また動物実験でも2型コラーゲン投与により、内リンパ水腫が形成される(Cody, 1971)報告や2型コラーゲンに対する自己免疫応答がリウマチの発症と関与している(藤井, 2003)という報告もある事より、メニエール病とリウマチ共に2型コラーゲンが発症要因の一つである可能性が高いと考えられる。

また今回報告した非典型的Cogan症候群例についてはCT所見より全身の血管炎が主な病態と考えられるが詳細は未だ不明である。

E. 結論

リウマチ症例において、メニエール病様内

耳障害を認める症例があり、両者に関連がある可能性があると思われる。

聴覚・前庭機能症状および眼症状を呈した非典型的Cogan症候群例を経験した。症状は改善傾向にあるが、今後更なる経過観察が必要であると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

・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*. Apr 14;166(4):1185-93, 2010

・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.

2. 学会発表

・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 Course: 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 平成21年5月14日-16日. 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 平成21年10月8日-10日. 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 平成21年10月24日

・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 平成21年11月25日-27日. 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 平成21年11月25日-27日. 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・頭頸部外科学会学術講演会. 2009年5月14-16日. 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年10月24日. 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回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会. 2009年11月25-27日. 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

自己免疫性内耳障害例の神経耳科的所見と治療に関する研究

研究分担者 氏名 鈴木 衛 東京医科大学 教授

研究要旨 内耳自己抗体が陽性で内耳自己免疫病が疑われた2症例を報告した。第1例は高度の平衡障害と特徴的な異常眼球運動を呈し、両側進行性感音難聴を伴い、一側に人工内耳埋め込みを受けた。詳しい神経耳科的検査を行い、治療効果を評価した。鼓室内ステロイド注入のみに反応したが、プレドニン、CPA、MTXの併用療法や内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入は無効で、ゲンタマイシンによる内耳破壊を施行し、体平衡は改善し、異常眼球運動は消失した。症例によっては、ステロイドの局所投与やゲンタマイシンによる内耳破壊が難治性めまい例の治療となる可能性が考えられた。第2例は、内耳自己抗体陽性を示し、人工内耳挿入術を行った大動脈炎症候群症例である。聴力低下に対するステロイド治療は、初期には反応があったが最終的には無効となり、人工内耳挿入を要した。めまい症状はなく、眼振も認めなかったが歩行時の平衡障害があった。VEMPは両側再現性不良で、温度刺激検査は両側半規管麻痺であった。右人工内耳埋め込み術後一過性の回転性めまいがあり、右向き定方向性水平回旋混合性眼振が出現した。ふらつきが残存しているものの、現在は外来で経過観察中である。

A. 研究目的

両側性高度前庭機能障害例の病態を免疫学的、神経耳科学的検査によって検索し、診断法と治療法を確立する。

B. 研究方法

両側性高度前庭機能障害2例について種々の神経耳科学的検査と自己免疫を主とする免疫学的検査を行い、病態を検索し、治療効果を検討した。

C. 研究結果

内耳自己抗体が陽性で内耳自己免疫病が疑われた2症例は、いずれも高度の難聴と特徴的な前庭機能障害を呈した。また、両側進行性感音難聴に対し人工内耳埋め込みを受けた。第1例は、Western blot法による血清学的検査で内耳蛋白38kDa, 42kDa, 58kDaに対して陽性反応があった。本例は、鼓室内ステロイド注入のみに反応したが、プレドニン、CPA、MTXの併用療法や内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入は無効であった。しかし、ゲンタマイシンによる内耳破壊が有効で、異常眼球運動と平衡障害は改善し、社会復帰している。第2例は大動脈炎症候群例で、やはり68kDaが陽性であった。聴力低下に対するステロイド治療は、初期には反応があったが、最終的には無効となり、

人工内耳挿入を要した。めまい症状はなく、眼振も認めなかったが、歩行時の平衡障害があった。

VEMPは両側再現性不良で、温度刺激検査は両側半規管麻痺であった。また、人工内耳埋め込み術後一過性の回転性めまいがあり、右向き定方向性水平回旋混合性眼振が出現した。約10日間で眼振は消失した。ふらつきが残存しているものの、現在は外来で経過観察中である。

D. 考察

内耳自己抗体が陽性で内耳自己免疫病が考えられた両側高度前庭機能障害例で、ステロイドの鼓室内注入や内耳破壊が有効であったことから、症例によっては、これらが難治性めまい例の治療となる可能性が考えられた。第2例の大動脈炎症候群例では、ステロイドの全身投与がある程度難聴に有効であったが、次第に無効となった。両側前庭障害はあったが、めまい症状は第1例に比べて軽く、両者の内耳障害の病態には差があることが伺われた。今後これらの症例をさらに経時的に追跡調査していくことが難治性前庭疾患の病態解明と治療の確立につながるものと考えられる。

E. 結論

内耳自己抗体が陽性で内耳自己免疫病が疑われ

た2症例を報告した。いずれも高度の難聴と前庭機能障害を呈した。第1例は鼓室内ステロイド注入やゲンタマイシンによる内耳破壊が有効であった。第2例は大動脈炎症候群例で、ステロイドが難聴に有効であったが次第に無効となった。両側前庭障害にもかかわらず、めまいの程度は軽かった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ogawa Y, Hayashi M, Otsuka K, Shimizu S, Inagaki T, Hagiwara A, Yamada T, Suzuki M: Subjective visual vertical in patients with ear surgery. Acta Otolaryngol [Epub ahead of print], 2009
- 永井賀子, 萩原 晃, 河野 淳, 西山信宏, 古瀬寛子, 鈴木 衛: 人工内耳術後に再燃した中耳炎による蝸牛破壊例. 耳鼻臨床 102: 185-190, 2009

2. 学会発表

- 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
- 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
- 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, 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

H. 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

Wegener肉芽腫症は細小動静脈を主体とする肉芽腫性壊死性血管炎で、多くは上下気道や腎臓が障害されるが、稀に急性高度感音難聴をきたす報告が散見される。Wegener肉芽腫症の初発症状のひとつとして、両側急性高度感音難聴と両側半規管麻痺をきたした症例を経験したので、文献的な考察とともに、その機序を推測した。また、潰瘍性大腸炎とWegener肉芽腫症は合併する報告が多く、潰瘍性大腸炎でも稀に急性高度感音難聴をきたした報告が散見し、両疾患には類似性があると推測した。急性高度感音難聴に対して、耳鼻咽喉科医は早期にステロイドを処方して、聴力の回復に努めるが、Wegener肉芽腫症の特異マーカーであるPR3-ANCA値はステロイドにて速やかに低下するため、採血のタイミングが遅れると診断できなくなることを警鐘した。

A. 研究目的

Wegener肉芽腫症に伴う内耳障害について、自験例と既報告論文を比較検討して、その特徴をまとめる。

B. 研究方法

Retrospectiveに対象患者のカルテを見返して、検査データを時系列に並べる。病状、治療薬（ステロイドと免疫抑制剤）と検査データ（炎症反応とPR3-ANCA）との相関を調べる。

C. 研究結果

自験例では、1ヶ月の感冒症状の後、前日に左耳が、翌日に右耳が突然高度難聴になると同時に、平衡障害が出現した。症状は劇的で高度であった。聴力検査では両耳スケールアウト（100dBHL以上）、温度刺激検査では両耳とも高度半規管麻痺（氷水で誘発される眼振緩徐相速度0度/秒）だった。既往として、1年前から潰瘍性大腸炎を患い、ステロイドの全身投与が終了した直後であった。

入院の上、ステロイドの全身投与が開始された。その後、肺の空洞病変と血清学的にPR3-ANCA陽性にてWegener肉芽腫症と診断された。PR3-ANCAはステロイド投与開始後、2週間で正常化した（100単位→12単位）。

集学的な治療にても、聴覚は改善せずに聾となり、2年後に人工内耳を挿入した。前庭覚

は中枢代償により、歩行正常になった。

ステロイドと免疫抑制剤の併用にて一度寛解したため減薬したところ、全身の血管炎、炎症反応の増加などの再燃がみられた。

既往の潰瘍性大腸炎は、発症から1年たらずであり、今回のWegener肉芽腫症との関連が疑われた。

D. 考察

発症が突発的であることは、既報告例と同様である。おそらく、細小動静脈の血管炎による内耳の微小循環障害が原因と思われ、急激な発症を裏付ける。

ステロイド投与で速やかにPR3-ANCAが正常化した。入院時にたまたまANCAを測定したため診断がついたが、初診時採血を見逃し、ステロイド投与が開始された後では、診断がつくほどの高値が得られなかったと思われる。ステロイド投与開始後2週目に測定したPR3-ANCAは、正常値上限まで低下していた。通常、急性高度感音難聴に対しては、その原因が髄膜炎などの中枢に及ぶ炎症であれ、特発性であれ、障害を受けた神経の回復を目的に早期からステロイドが大量に投与される。投与開始後に自己免疫疾患による内耳障害を疑った場合、特異的なマーカー値は既に低下し、診断に至らない症例もあると推測される。

Wegener肉芽腫症で治療に難渋する症例は、1年で死に至るといわれている。免疫抑制剤の

併用が必須なので、膠原病内科専門医を加えたチーム医療が必要と思われた。

Wegener肉芽腫症で内耳の血管炎によると思われる急性高度感音難聴の報告(Takagiら, 2002)、潰瘍性大腸炎で同様の難聴の報告(Kumarら, 1997)があると同時に、両疾患が同時期に発症した報告(Yanoら, 2002)が多数ある。聴力障害の程度は高度で回復不能であることに類似点があり、自己免疫の障害による内耳細動静脈の血管炎と思われる。

モデル動物を使った実験では、蝸牛は虚血に抵抗性があるとされている(松永ら, 1997)が、*in vitro*の研究では手術手技の問題から、虚血を起こすために遮断する血管は、椎骨動脈か、その分岐の蝸牛動脈基部に限られる。自己免疫疾患では更に末梢の、細動静脈に炎症が生じるために側副血行路での血流供給はなく、重篤な蝸牛障害を引き起こすと思われる。

突発性難聴は人口10万対27人に発症し、自己免疫性内耳障害より頻度が高い疾患だが、軽症例が多い反面、治療に抵抗し高度感音難聴をきたす例もある。それら高度例の原因は、内耳の細動静脈炎による閉塞、ひいては何らかの自己免疫の機序が働いている可能性もある。

E. 結論

1) Wegener肉芽腫と潰瘍性大腸炎を合併し、急性高度感音難聴と高度半規管麻痺をきたした症例から、自己免疫性内耳障害は、内耳の細小動静脈の炎症が原因と推測された。

2) 自己免疫抗体(PR3-ANCA)はステロイド投与後、早期に低下するので、診断のためには初診時、治療開始前の採血が望ましい。

3) 治療抵抗性で聴力は回復しなかった。速やかに診断し、免疫抑制剤を併用した集学的治療が必要と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報について

なし

研究要旨 自己免疫性内耳障害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、マウスを用いて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た。その結果、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、自己免疫性内耳障害の病態の解明やプロスタグランジンによる治療法確立に役立つものと期待された。

A. 研究目的

自己免疫性内耳障害の病態の解明と治療法の確立を目的に、基礎的検討として、プロスタノイドレセプター(PR)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

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。動物はネブター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

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。

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

D. 考察

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解明されてきている。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。今回の結果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_{2 α} の効果の理論的裏づけであり、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してはPGE₁よりもPGI₂の方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