

	S1DC	S1	S1C	S4D	S4DC	S4	S4C
S1D	N. S.	N. S.	N. S.	0.001	N. S.	N. S.	N. S.
S1DC		N. S.	N. S.	0.001	N. S.	N. S.	N. S.
S1			N. S.	0.001	N. S.	N. S.	N. S.
S1C				0.001	N. S.	N. S.	N. S.
S4D					0.001	0.01	0.001
S4DC						N. S.	N. S.
S4							N. S.

表2 球形囊の膜迷路に対する面積比の比較

Tukey testにて有意検定を施行。危険率5%未満を有意差ありと設定した。N. S. :有意差なし。0.01 : $p < 0.01$ 。0.001 : $p < 0.001$ 。

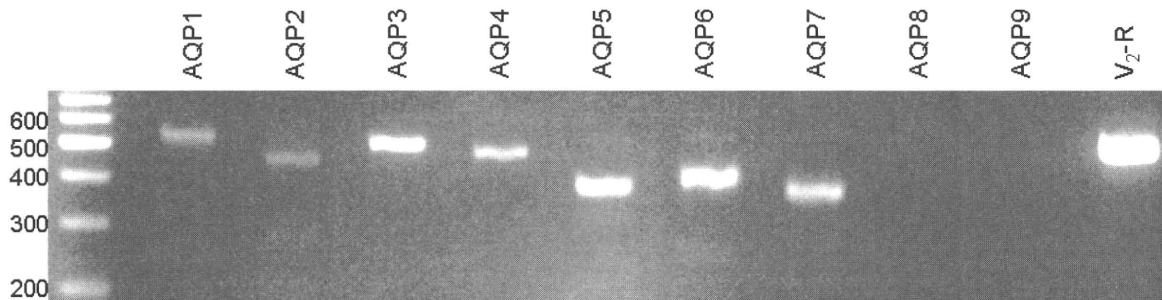


図4 ラット球形囊におけるAQPサブタイプ・V₂-Rの発現

	AQP1	AQP2	AQP3	AQP4	AQP5	AQP6	AQP7	AQP8	AQP9	V ₂ R
球形囊	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
血管条	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+
内リンパ囊	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+

表3 球形囊・血管条・内リンパ囊におけるAQP1-9、V₂-Rの mRNA発現の比較

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、半規管-眼反射の利得が低下すること、20分間刺激でも同様に利得が低下することを報告してきた。今回は、体性感覚刺激が前庭-眼反射のもう一つの要素である耳石-眼反射に及ぼす影響について検討を加えた。体性感覚刺激により耳石-眼反射の利得は、半規管-眼反射とは異なり増加する傾向を示した。今回用いた体性感覚刺激は、被験者の体幹（両肩）左右方向の直線加速度に相当する刺激となるので、直線加速度が適刺激である耳石-眼反射には対しては、合目的な感覚情報として脳内で処理された結果、これを促進する方向に可塑性が生じ、利得が増加したと考えられた。今後、体性感覚入力を用いた前庭訓練法を考案する際には、体性感覚刺激の刺激方向も考慮することが必要と思われる。

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、体性感覚入力が前庭-眼反射（vestibulo-ocular reflex: VOR）に及ぼす影響について検討を行っている。今回は、体性感覚入力が耳石-眼反射（otolith-ocular reflex: OOR）に及ぼす影響について検討を加える。

B. 研究方法

健康成人16名を対象とした。振子様回転刺激（周波数：0.32 Hz，最大角速度：60°/秒）と体性感覚刺激を同時に20分間加えた。刺激前後のVORの利得を比較した。回転椅子に傾斜を加えない状態（垂直軸回転：earth vertical axis rotation: EVAR）と、傾斜を30度加えた状態（偏垂直軸回転：off-vertical axis rotation: OVAR）の2通りの刺激を加えた。OVARはnose-up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

によって与えた。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後、EVARの利得の有意な低下を認めた。一方、OVARの利得には有意な変化を認めなかった。コントロール群では両者共有意な変化を認めなかった。

D. 考察

我々は自己受容器への入力を積極的に用いた前庭訓練法を開発することを目的に、体性感覚入力がVORに及ぼす影響について検討を加えてきた。今回は体性感覚入力がOORに与える影響について検討を加えた。体性感覚刺激を加えながら回転刺激を加えると、EVARの利得の有意な低下を認めた。一方、OVARの利得

には有意な変化を認めなかった。OVARを振子様刺激で行うと被験者頭部には、回転角加速度と直線加速度が同時に加わるため、ScOR由来の眼振とOOR由来の眼振とが重畳した眼振が解発される。回転椅子を傾斜しても、外側半規管に加わる回転角加速度はEVARと同様なので、OVAR時、ScORによる眼振は、EVARで解発される眼振と同等である。体性感覚刺激を加えると、ScORの利得を反映するEVARの利得は低下したが、ScORとOOR両者の利得を反映するOVARの利得には変化を認めなかったことより体性感覚刺激後、OORの利得は増加し、これによってScORの利得低下が相殺された結果、OVARの利得自体は体性感覚刺激前後で差を認めなくなったと考えられる。今回用いた体性感覚刺激は、被験者の体幹（両肩）左右方向の直線加速度に相当する刺激となるので、回転角加速度が適刺激であるScORに対しては、非合目的な感覚情報として脳内で処理された結果、これを抑制する方向に可塑性が生じ、利得が低下したと考えられる、一方、直線加速度が適刺激であるOORに対しては、左右方向の体性感覚刺激は、合目的な感覚情報として脳内で処理された結果、これを促進する方向に可塑性が生じ、利得が増加したと考えられる。今後、体性感覚入力を用いた前庭訓練法を考案する際には、体性感覚刺激の刺激方向も考慮することが必要と思われる。

E. 結論

振子様回転刺激と体性感覚刺激を同時に20分間加えると刺激後、EVARの利得は低下したがOVARの利得には変化を認めなかった。体性感覚刺激によりScORの利得は低下するがOORの利得は増加した結果、OVARの利得は変化しなかったと考えられる。直線加速度が適刺激であるOORに対して左右方向の体性感覚刺激は合目的な感覚情報として脳内で処理された結果、これを促進する方向に可塑性が生じたと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

・肥塚 泉：前庭眼反射を用いた検査(温度眼振検査, 回転刺激検査). 耳喉頭頸, 82:

109-114, 2010.

・肥塚 泉：耳石-眼反射を用いた耳石器検査法. *Equilibrium Res* 69:161-167, 2010.

・肥塚 泉：眼球運動. *耳科頭頸*, 82:1457-1463, 2010.

・Akemi-Sugita-Kitajima, Shigeki Sato, Koshi Mikami, Mituhiro Mukaide, Izumi Koizuka: Does vertigo disappear only by rolling over? *Rehabilitation for benign paroxysmal positional vertigo*. *Acta Otolaryngol.*, 130:84-88, 2010.

・Akemi-Sugita-Kitajima, Izumi Koizuka: Neuro-Behcet disease with dizziness. *ANL*, 37:229-232, 2010.

・宮本康裕、三上公志、鈴木一輝、深澤雅彦、肥塚 泉：体性感覚入力が耳石-眼反射に及ぼす影響. *Equilibrium Res*, 69:437-444, 2010.

2. 学会発表

・北島明美、肥塚 泉：振子様 OVAR を用いた聴神経腫瘍症例の検討. 第 69 回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.

・宮本康裕、三上公志、鈴木一輝、深澤雅彦、肥塚 泉：体性感覚入力が耳石-眼反射に及ぼす影響. 第 69 回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.

・北島明美、肥塚 泉：体性感覚入力の前庭-眼反射への影響第 111 回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5, 仙台.

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

内リンパ水腫の原因ともなる膜迷路障害動物モデルを作成し、膜迷路障害がクプラや前庭感覚細胞に及ぼす影響、側頭骨病理標本で内リンパ水腫の原因となる膜迷路の閉塞部位や瘻孔を検討する。メニエール病診断の検査として自覚的視性垂直位検査（SVV）と新しい腹臥位頭位眼振検査を行い、めまい診断への有用性を検討する。難治性メニエール病に対するゲンタマイシン（GM）鼓室内注入療法の有用性を検討する。以上を目的とした。

その結果、膜迷路障害後、クプラは種々の程度の変化をきたした。短期経過群では約半数でクプラが変化したにもかかわらず、半規管電位は低下しなかった。長期経過群では障害程度が大きくなり、半規管神経活動電位もより減少した。側頭骨病理標本で、内リンパ管の閉塞はメニエール病に高率にみられたが、卵形囊管や結合管の閉塞は正常でもみられた。蝸牛管の瘻孔はメニエール病に多かった。SVV 異常の頻度は、前庭神経炎で 64.0%、突発性難聴で 23.3%であった。仰臥位と腹臥位とで眼振方向が逆転するのはメニエール病に多かった。GM 鼓室内注入療法を施行した 9 例全例でめまいの抑制効果は良好であった。9 例のうち 2 例では温度眼振検査で CP はなかったが VEMP は低下していた。

以上から、膜迷路障害により内外リンパの混合、内耳炎、内リンパ水腫など種々の異常が起こり、クプラが障害されても感覚細胞の機能は維持されるという病態がめまいや温度眼振検査 CP の一原因となることが推測された。内リンパ管の閉塞と蝸牛管の瘻孔がメニエール病に特異的な所見であった。正常例でも他の管の閉塞や種々の瘻孔がみられ、これらは内リンパ圧により左右されるものと推測された。腹臥位で頭位眼振が逆転する例がメニエール病に高頻度に見られたことから、この検査がメニエール病の診断として有用であることが示唆された。また、外側半規管機能の温存と耳石器機能低下の低下を確認することが GM 鼓室内注入療法中止の指標となることが推測された。

A. 研究目的

1. 基礎的研究としては内リンパ水腫の原因ともなる膜迷路障害動物モデルを作成し、膜迷路障害がクプラや前庭感覚細胞に及ぼす影響を調べる。
2. 形態的研究として内リンパ水腫の原因となる膜迷路の閉塞部位や瘻孔を検討する。
3. 検査として自覚的視性垂直位検査（SVV）と新しい腹臥位頭位眼振検査を行い、めまい診断への有用性を検討する。
4. 難治性メニエール病に対するゲンタマイシン（GM）鼓室内注入療法の有用性を検討する。

B. 研究方法

1. 両生類膜迷路を針で穿破し、1-2 週後にクプラの形態変化を観察し、半規管神経活動電位を測定して感覚細胞の活動性を評価

した。

2. 正常例とメニエール病例の側頭骨病理標本において内リンパ管、卵形囊管、球形囊管、結合管の閉塞や膜迷路の瘻孔を光学顕微鏡で観察した。
3. メニエール病を含む末梢性めまい疾患に対し、SVV と腹臥位頭位眼振検査を施行し、他の検査所見と比較した。とくに仰臥位と腹臥位での眼振方向を詳しく検索した。
4. GM 鼓室内注入療法を 9 例の難治性メニエール病に施行し、めまい症状の改善度と検査所見からその有用性を評価した。

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. 膜迷路穿刺後、クプラは軽度から高度まで種々の程度の変化をきたした。1 週間以

内の短期経過群では約半数でクプラが変化したにもかかわらず、半規管電位は低下しなかった。1週間以上の長期経過群では障害程度が大きくなり、半規管神経活動電位もより減少した。三つの半規管にいずれもクプラの障害が見られたが、外側半規管で障害度が大きかった。

2. 内リンパ管の閉塞はメニエール病に高率にみられたが、卵形嚢管や結合管の閉塞は正常でもみられた。蝸牛管の瘻孔はメニエール病に多かった。
3. SVV異常の頻度は、前庭神経炎で64.0%、突発性難聴で23.3%であった。仰臥位と腹臥位とで眼振方向が逆転するのはメニエール病に多かった。
4. GM鼓室内注入療法を施行した9例全例でめまいの抑制効果は良好であった。聴力が低下したのは1例のみであった。温度刺激検査でCPがなくてもVEMP反応が低下し、めまいが抑制されていた症例があったことから、温度眼振反応がCPとならなくてもVEMPの低下を指標としてGM投与を中止することができると思われた。

D. 考察

1. 膜迷路障害により内外リンパの混合、内耳炎、内リンパ水腫など種々の異常が起こる。これらによりクプラの形態変化が起こると考えられるが、クプラが障害されても感覚細胞の機能は維持されていることがあることがわかった。クプラが収縮するとクプラの感覚細胞への刺激効果が著明に低下すると考えられる。また、メニエール病の内リンパ水腫においても膜迷路が拡張してクプラと膨大部間に間隙ができる。この病態がめまいや温度眼振検査 CP の一原因となることが推測された。また、難治性 BPPV の原因ともなると想像された。
2. 内リンパ管の閉塞と蝸牛管の瘻孔がメニエール病に特異的な所見であった。正常例でも他の管の閉塞や種々の瘻孔がみられ、これらは内リンパ圧により左右されるものと推測された。
3. 前庭神経炎の温度刺激検査無反応症例で SVV 異常の割合が高く、突発性難聴では

VEMP異常例でSVV異常の割合が高かったことから、上・下前庭神経両者がSVV偏位に関与することが示唆された。また、腹臥位での眼振方向の逆転は、耳石器機能や頸反射の修飾によるものと想像されるが、内リンパ水腫における特徴的な所見であることから、メニエール病診断の一助になることが示された。

4. 9例のうち2例では温度刺激検査でCPはなかったがVEMPは低下していた。めまいのコントロールは全例良好で、聴力低下は1例のみであったことから、外側半規管機能の温存と耳石器機能低下の低下を確認することが、GM鼓室内注入療法の効果の指標となることが推測された。

E. 結論

1. 膜迷路障害により内外リンパの混合、内耳炎、内リンパ水腫など種々の異常が起こり、クプラが障害されても感覚細胞の機能は維持されるという病態がめまいや温度眼振検査 CP の一原因となる。
2. 内リンパ管の閉塞と蝸牛管の瘻孔がメニエール病に特異的な所見であった。正常例でも他の管の閉塞や種々の瘻孔がみられ、これらは内リンパ圧により左右されるものと推測された。
3. 腹臥位で頭位眼振が逆転する例がメニエール病に高頻度に見られたことから、この検査がメニエール病の診断として有用であることが示唆された。
4. 外側半規管機能の温存と耳石器機能低下の低下を確認することが、GM鼓室内注入療法中止の指標となることが推測された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・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* 130: 204-214, 2010.
- ・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*, 130:

576-582, 2010.

- Otsuka K, Suzuki M, Shimizu S, Konomi U, Inagaki T, Iimura Y, Hayashi M, Ogawa Y: Model experiments of otoconia stability after canalith repositioning procedure of BPPV. *Acta Otolaryngol* 130:804-809, 2010.
- Konomi U, Suzuki M, Otsuka K, Shimizu A, Inagaki T, Hasegawa G, Shimizu S, Motohashi R : Morphological change of the cupula due to an ototoxic agent -A comparison with semicircular canal pathology-. *Acta Otolaryngol*, 130:652-658, 2010
- Kawaguchi S, Hultcrantz M, Jin Z, Ulfendahl M, Suzuki M: Vestibular morphology in the German Waltzing guinea pig. *J Otolaryngol Head & Neck Surg* 39: 115-21, 2010.
- Kitajima N, Otsuka K, Ogawa Y, Shimizu S, Hayashi M, Ichimura A, Suzuki M: Auditory-pupillary responses in deaf subjects. *J Vestib Res* 20: 373-80, 2010
- Iimura Y, Suzuki M, Otsuka K, Inagaki T, Konomi U, Shimizu S: Effect of cupula shrinkage on the semicircular canal activity. *Acta Otolaryngol*, 130:1092-1096, 2010.
- 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, 2010.
- Tanaka H, Tanigawa T, Suzuki M, Otsuka K, Inafuku S: Effects of MRI contrast agents (Omniscan) on vestibular end organs. *Acta Otolaryngol*, 130:17-24, 2010.
- Shojaku H, Watanabe Y, Takeda N, Ikezono T, Takahashi M, Kakigi A, Ito J, Doi K, Suzuki M, Takumida M, Takahashi K, Yamashita H, Koizuka I, Usami S, Aoki M, Naganuma H: Clinical characteristics of delayed endolymphatic hydrops in Japan: A nationwide survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan. *Acta Otolaryngol*, 130: 1135-1140, 2010.
- 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: 内耳性めまいが疑われ当科を受診した脳血管障害症例の急性期眼振所見. *Equilibrium Res* 69: 27-38, 2010.
- 品田恵梨子, 鈴木 衛, 河口幸江, 西山信宏, 萩原 晃, 小川恭生, 河野 淳: 半規管瘻孔症例の臨床的検討. *耳鼻と臨床*56:1-7, 2010.
- 近藤貴仁, 小川恭生, 大塚康司, 北島尚治, 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して治療されていた後下小脳動脈領域の小脳梗塞例. *Equilibrium Res*69:213-217, 2010.
- 北島尚治, 北島明美, 渡邊雄介, 鈴木 衛: メニエール病に対するハーブティン療法を試み. *日本補完代替医療学会誌* 7: 95-102, 2010.

2. 学会発表

- Suzuki M, Iimura Y, Konomi U, Otsuka K, Inagaki T, Shimizu S, Ogawa Y: Physiological effect of cupula shrinkage on the semicircular canal activity. 26th Barany Society Meeting 2010. 8, Reykjavik.
- Ogawa Y, Otsuka K, Inagaki T, Kondo T, Shimizu S, Suzuki M: Subjective visual vertical in vestibular neuritis and sudden deafness. 26th Barany Society Meeting 2010. 8, Reykjavik.
- Otsuka K, Konomi U, Suzuki M, Inagaki T, Hasegawa G, Shimizu S, Kondo T: Effect of an ototoxic agent on copular morphology- a comparison with semicircular canal pathology -. 26th Barany Society Meeting 2010. 8, Reykjavik.
- Inagaki T, Suzuki M, Iimura Y, Otsuka K, Shimizu S, Konomi U, Ogawa Y: The effect of morphological cupula change on caloric response. 26th Barany Society Meeting 2010. 8, Reykjavik.
- Suzuki M, Konomi U, Otsuka K, Iimura Y, Inagaki T, Kondo T, Ogawa Y: Morphological change of the cupula and its effect on the semicircular canal activity. 47th Inner Ear Biology Workshop 2010. 9, Prague.

- Otsuka K, Konomi U, Suzuki M, Inagaki T, Hasegawa G, Shimizu S, Kondo T: Morphological change of the semicircular canal cupula due to an ototoxic agent - a new etiology of positional vertigo -. 13th Korea Japan Joint Meeting 2010.9, Seoul.
- Inagaki T, Suzuki M, Iimura Y, Otsuka K, Shimizu S, Konomi U, Ogawa Y: Effect of morphological cupula change on the ampullary nerve activity. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders 2010. 11, Kyoto.
- Shimizu S, Cureoglu S, Yoda S, Suzuki M, Paparella MM: Blockage of longitudinal flow in Meniere's disease. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders 2010. 11, Kyoto.
- Konomi U, Suzuki M, Otsuka K, Inagaki T, Iimura Y, Kondo T, Ogawa Y: Morphological change of the cupula and its effect on the ampullary nerve potentials after mechanical rupturing of the membranous labyrinth. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders 2010. 11, Kyoto.
- Kobayashi N, Kitajima N, Ogawa Y, Otsuka K, Inagaki T, Suzuki M: Auditory-pupillary responses in benign paroxysmal positional vertigo. 6th International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders 2010. 11, Kyoto.
- 小川恭生, 林 麻美, 大塚康司, 稲垣太郎, 近藤貴仁, 小林賀子, 北島尚治, 鈴木 衛: 前庭神経炎、突発性難聴における前庭誘発筋電位と自覚的視性垂直位. 第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5, 仙台.
- 稲垣太郎, 鈴木 衛, 飯村陽一, 大塚康司, 清水重敬, 許斐氏元: クプラの変性が温度刺激反応に及ぼす効果. 第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5, 仙台.
- 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療法の効果について. 第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5, 仙台.
- 清水重敬, 鈴木 衛: 側頭骨標本における迷路閉鎖部位の検討～メニエール病と正常例の比較～. 第20回日本耳科学会, 2010, 10, 松山.
- 稲垣太郎, 鈴木 衛, Paparella MM: 突発性難聴における前庭の変化 (ヒト側頭骨病理所見). 第20回日本耳科学会, 2010, 10, 松山.
- 大塚康司, 小川恭生, 稲垣太郎, 清水重敬, 近藤貴仁, 北島尚治, 許斐氏元, 鈴木 衛: 当科におけるBPPV症例の検討. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
- 稲垣太郎, 小川恭生, 大塚康司, 近藤貴仁, 鈴木 衛: 末梢性めまい症例における頭部前屈頭位眼振検査の検討. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
- 野本剛輝, 萩原 晃, 小川恭生, 大塚康司, 稲垣太郎, 清水重敬, 近藤貴仁, 鈴木 衛: ゲンタマイシン鼓室内注入後、特異な聴力経過を示した1例. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
- 近藤貴仁, 鈴木 衛, 許斐氏元, 大塚康司, 稲垣太郎, 清水重敬, 小川恭生: 膜迷路障害モデルにおけるクプラの形態変化. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
- 北島尚治, 北島明美, 鈴木 衛: ハーブティーを用いたメニエール病の緩解期治療. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
- 田中弘一, 谷川 徹, 片平信行, 野々山 宏, 鈴木 衛, 大塚康司, 植田広海: 末梢前庭器に対するMRI用造影剤(オムニスキャン)の直接的影響. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.

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

平衡感覚入力は、末梢の内耳前庭感覚器と連絡する前庭神経核や小脳が互いに密に連絡しあって形成される。小脳虫部に存在する前庭小脳領域は、末梢前庭感覚器および前庭神経核と直接的な線維連絡を持ち、前庭神経核における興奮性の制御に深く関与する。脳における虚血性障害の重要なメカニズムの1つに興奮毒性が知られ、もともと興奮性の高い前庭小脳領域は虚血時に他の領域に比べてより傷害されやすいと思われる。前庭小脳領域(Lobules IX, X)と内側前庭神経核(MVN)の一過性の可逆的な虚血負荷に対する反応について電気生理学的に観察した。

MVNニューロンは虚血により自発発火が消失したが、生理的条件下に戻すことで速やかに回復し、虚血には寛容であると推測された。前庭小脳領域プルキンエ細胞の自発発火は他の小脳領域より有意に多く、虚血で自発発火が増加し、虚血に対して感受性が高いと思われた。

A. 研究目的

- ①前庭神経内側核(MVN)の一過性虚血に対する反応を調べる。
- ②前庭小脳領域(Lobules IX, X)における、虚血に対する反応を調べる。

B. 研究方法

生後3-4週齢(P17-24)のWisterラットを用い、麻酔下に断頭し、小脳脳幹を摘出した。厚さ250 μ mの脳幹スライス標本作製し、スライスパッチクランプ法にて、MVNニューロンの自発発火を記録した。電極の抵抗は3-5M Ω 、細胞内液(current clamp)はK-gluconate、細胞外液(voltage clamp)はCs-gluconateを使用した。記録は一過性の虚血負荷を再現するために、「生理的条件下」-「5分間の虚血条件」-「wash outして生理的条件下に戻す」ことで経時的に記録した。虚血状態は、ニューロンの栄養源を除去した灌流液を流すことで作り出した。すなわち細胞外液を、酸素なし(N₂+CO₂ガス)、グルコースなし(sucroseで浸透圧調整)に置換した(Oxygen-Glucose Deprivation; OGD)。

Lobules IX, Xについては、細胞外液中には常にGABA受容体ブロッカーのピクロトキシンを使用して興奮性入力について検討した。

MVNについては、抑制性入力(sIPSC)を記録し、細胞外液中に興奮性入力であるグルタミン酸の、抑制性入力であるGABAとglycine

のアンタゴニスト(キヌレン酸、ピクロトキシン、ストリキニン)を投与して、ニューロンを孤立させた状態で、ニューロン自身の膜特性の変化を調べた。

(倫理面への配慮)

実験動物については、群馬大学医学部の動物実験倫理委員会にて承認されている。

C. 研究結果

MVNニューロンはOGD負荷により膜電位が一過性に過分極し、やがて自然発火が消失した。5分間のOGD負荷後、生理的条件下に戻すと膜電位は回復し、速やかに自然発火がOGD負荷前の頻度まで回復した。この変化は記録した自発発火するニューロン全て(n=11)で観察できたことから、MVNで普遍的な現象と思われた。OGD負荷による一過性の過分極が抑制性入力の増加によるものかを調べるため、MVNニューロンにみられる自発性抑制性シナプス後電流(sIPSC)を観察した。OGD負荷前後でsIPSCのFrequencyとAmplitudeは有意な変化を示さなかった。アンタゴニスト存在下でMVNニューロンへの入力の遮断した条件下においてOGD負荷しても、同様に膜電位の一過性の過分極がみられ、wash outにより速やかに回復した。

Lobule IX, X領域のsEPSCは他の小脳領域と比較して有意に高いことが分かった。これは前庭小脳領域の顆粒細胞の自発的な活動性

が高いことを示し、前庭小脳領域はベースとなる興奮性が高いと考えられた。無酸素無グルコースの細胞外液の還流で5～10分の虚血刺激を行うと、Lobule IX, X領域プルキンエ細胞におけるsEPSCに著しい頻度の増加が一過性に観察された。これは、Lobule IV, V, VI領域プルキンエ細胞における同様の反応より有意に大きかった。虚血状態を解除すると、速やかに元のsEPSCの頻度に戻った。ブロッカーであるNBQXにてsEPSCが完全に抑制されたことから、Lobule IX, X領域のsEPSCはAMPA受容体を介することが確認された。

D. 考察

OGD負荷による5分間の虚血状態で、一過性の過分極にともなう自然発火の消失が観察された。この原因として、1) MVNニューロンへの抑制性入力(sIPSC)の増加、2) ニューロン自身の膜特性の変化が考えられる。sIPSCはOGD負荷の前後でその頻度と振幅が変化しなかったことから、この現象を説明するには不十分と思われた。次に、種々のアンタゴニスト投与によりニューロンへの入力の遮断した条件下でも、OGD負荷によるMVNニューロンの一過性過分極とこれに伴う自然発火消失がみられた。このことはMVNニューロン自身の膜特性の変化し、虚血状態でのMVNニューロンの自然発火を規定していると考えられた。

さらに、本研究で観察できた一過性過分極は、虚血による過興奮状態と、これに伴った細胞死を避けるためのニューロン自身の防御反応とも考えられた。

前庭小脳領域の自発性興奮は他の領域より有意に高いが、前庭感覚は他の感覚と異なりOn-Offがなく常に働いている特徴に合致すると考えられる。前庭感覚は例えば左右方向、ニューロンからすると極性が180度異なる刺激を受ける必要があり、換言するとプラス方向とマイナス方向の双方の入力に対応する必要がある。従って、定常状態からある程度自発発火の頻度が多く、ある程度の興奮性を保っていることは合理的であると考えられる。

このように生理条件下で高い興奮性をもつ前庭小脳領域は、虚血性刺激に対し感受性が高かった。興奮毒性をベースとする虚血性神経障害を想定した場合、興奮性の高い領域に虚血に対する脆弱性が生じることは自然である。前庭小脳領域は、その中枢神経系の役

割上、ある程度高い興奮性を維持する必要があり、それゆえ虚血に対する易感受性を併せ持っている可能性がある。これらは、中枢神経系の循環不全においてめまい症状が最も生じやすいという病態生理を示唆する所見である。

E. 結論

1) MVNニューロンは一過性の虚血負荷後も機能を回復でき、小脳や海馬と比較して、虚血に寛容であることが推測された。この現象はニューロンへの入力(興奮性、抑制性ともに)変化に依存しないことから、ニューロン自身の内因性膜特性変化によって生じると思われた。

2) 前庭小脳における顆粒細胞の自発発火は有意に他領域のものより多く、前庭小脳領域はベースとなる興奮性が高いと推測された。また、虚血刺激に対する自発発火の増加も前庭小脳に有意に高く、虚血に対する易感受性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

・岡宮智史, 高橋克昌, 古屋信彦. 【危険な頭痛とめまいの診療】めまいの緊急検査と処置. 臨牀と研究, 2010, 87, 1066-1072.

2. 学会発表

- ・高安幸弘、紫野正人、齋藤彩子、岡宮智史、高橋克昌、宮下元明、古屋信彦：前庭小脳プルキンエ細胞 sEPSC における特徴と無酸素無グルコース刺激に対する易感受性. 第 69 回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 18, 京都.
- ・紫野正人、高安幸弘、高橋克昌、宮下元明、岡宮智史、古屋信彦：内側前庭神経核ニューロンの虚血耐性. 第 69 回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 18, 京都.

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、その病態を解析した。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、メニエール病のめまい発作の発症機序にはバゾプレッシンによる半規管の内リンパ水腫が大きく関与することが明らかとなった。また、メニエール病の新しい治療薬の候補として、プロスタグランジン (PGF2) が内リンパ水腫の形成を抑制すること、アスタキサンチンが前庭感覚細胞障害を軽減することが明らかとなり、今後の、メニエール病の新しい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内耳病態の解析、PGF2の内リンパ水腫軽減効果、アスタキサンチンの前庭感覚細胞障害軽減効果について検討した。

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日間連日皮下投与、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1日1回、5日間連日皮下投与した。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、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) ラタノプロストの内リンパ水腫軽減作用

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。動物にはVP 50 μ g/kg (体重) を1日1回、5日間連日皮下投

与し、左耳にラタノプロスト (50 μ g/ml) 0.1ml を経鼓膜的に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、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、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。

3) アスタキサンチンの前庭感覚細胞障害軽減作用

実験にはプライエル反射正常の成熟、有色モルモット (体重250-300g) を使用した。動物はネブタールによる深麻酔下に断頭、末梢前庭器を摘出し、一部は機械的方法により単離有毛細胞を作製した。最初にアスタキサンチン (AST) のフリーラジカル産生に対する作用を前庭器でのNO、活性酸素種 (ROS) の産生を指標に検討した。摘出卵形囊、半規管ならびに単離有毛細胞に10 μ M DAF-2DA、20 μ M DHTMRosにより20分間のloadingを行い、1mM ゲンタマイシン (GM) の負荷によるNO、ROSの産生を検討した。加えて10 μ M ASTによるNO、ROSの産生の抑制能を検討した。

次に、ASTの感覚細胞障害予防効果をGMによる感覚細胞死を指標にLIVE/DEAD systemを使用し検討した。実際には摘出卵形囊、半規管、単離有毛細胞をHBSS中にて培養し、10 μ M アスタキサンチンによる2mg/ml GM負荷後の感覚細胞の生存率に及ぼす影響を検討した。

(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A10-53)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: バンプレッシン投与

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。前庭器では半規管で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) ラタノプロストの内リンパ水腫軽減作用

VP の投与に加えてラタノプロストの鼓室内投与を行なった蝸牛では内リンパ水腫はほとんど認められないかごく軽度であった。前庭器では卵形囊、球形囊、半規管で内リンパ腔の拡大は認められず、半規管ではむしろ内リンパ腔が縮小しているものも認められた。内リンパ囊の観察では内リンパ腔の大きさは正常であった。

3) アスタキサンチンの前庭感覚細胞障害軽

減作用

GM 刺激による前庭感覚細胞での NO、ROS の産生は AST を投与した場合には有意に抑制された。

AST の GM による前庭感覚細胞の生存率の低下 AST により抑制され、GM 投与 2 時間後の時点で比較すると GM 投与で $51 \pm 8.0\%$ に低下した前庭感覚細胞生存率が AST 投与により $81 \pm 13.0\%$ と有意に軽減された ($p < 0.01$)。

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。この結果と前回の 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 作動薬であるデスモ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していることが考えられた。

2) ラタノプロストの内リンパ水腫軽減作用

ラタノプロスト (キサラタン) はプロスタグランジン $PGF_{2\alpha}$ の受容体 (FP) の選択的作動薬であり、緑内障の治療に広く用いられている。この薬剤は房水の流出経路のうち、ぶどう膜強膜流出経路からの房水の流出効果を促進することにより眼圧降下作用が発揮すると考えられている。FP受容体は眼に広く分布することが知られており、内耳での検討では、蝸牛側壁では、血管条全体に、コルチ器では感覚細胞、支持細胞、蝸牛神経節では神経節細胞核にFPの局在が認められ、前庭器では前庭感覚細胞、暗細胞、上皮下の神経、前庭神経節細胞、内リンパ嚢上皮細胞で発現が認められることが報告されている。その機能としては、正常聴力の維持や、内耳の水分代謝の調節に関与することが示唆されている。一方、臨床的にもメニエール病の治療にラタノプロストが使用され、めまいや不動感の改善、語音弁別能の改善が認められたことが報告されている。しかしながら、その作用機序についてはいまだ不明な点が多い。この点を解明する目的で今回、我々はVP投与によるマウス内リンパ水腫モデルを用い、ラタノプロストによる内リンパ水腫軽減効果を検討した。その結果、ラタノプロストはVPによる内リンパ水腫の形成を有意に抑制することが明らかとなった。さらに、今回の解析から、VPにより形成される内リンパ水腫は蝸牛のみならず前庭、特に半規管膨大部で著明であり、これまでの内リンパ嚢、管閉塞モデルでの半規管の水腫が軽度であったことと明らかに異なっていることが判明した。ラタノプロストはこの半規管の水腫の形成を著明に抑制し、ある場合には正常よりも内リンパ腔が小さくなっているものも認められた。ラタノプロストの内リンパ水腫軽減作用について、腎ではラタノプロストがVPにより誘導される水分の輸送を阻害することが明らかになっており、今回の検討から内耳でも同様のことが起こっていると考

えられ、ラタノプロストがメニエール病の治療に応用できる可能性が示唆された。

3) アスタキサンチンの前庭感覚細胞障害軽減作用

内耳障害の原因には感染、老化、耳毒性薬剤など様々なものが考えられるが、近年の研究により、内耳障害をきたすような病態では、その原因のいかんに関らず共通した障害機構が存在することが明らかになっており、なかでも NO や活性酸素をはじめとするフリーラジカルが大きな役割を果たしている。このような観点から我々はフリーラジカルを制御することで内耳障害の予防や治療が可能になることを報告してきた。今回、メニエール病に対する新しい薬剤を導入するため、アスタキサンチンの作用をフリーラジカルの観点から検討した。AST は赤橙色を呈するカロテノイドの中のキサントフィルの一種で、主に海産物の筋肉や体表に多く含まれている。サケの魚肉部分や、イクラやスジコにも AST が多く含まれており、また、タイやキンメダイ、メバル、キンキ、ニシキゴイ、金魚といった魚の表皮や、エビ、カニの甲殻や身の赤身も AST によって生み出されている。AST は活性酸素の中でも特に毒性の強い「一重項酸素」の酸化反応と、体内の組織を連鎖的に障害していく「過酸化脂質」の生成を抑える力が強く、抗酸化力はビタミン E の 1,000 倍に及ぶとされている。その応用は広範囲に及び、糖尿病合併症の抑制、眼疾患の抑制や眼精疲労の改善、癌予防、抗疲労作用などが報告されている。

今回の検討の結果、AST にフリーラジカルの産生を抑制する作用があること、その結果、GM による内耳障害の軽減作用があることが明らかとなった。AST のフリーラジカル抑制作用については、AST が ROS と NO の産生を抑制すること、それにより神経保護作用を示すことが小脳や眼の研究により明らかになっているが、今回の結果により AST は前庭感覚細胞においても感覚細胞の障害抑制作用を示すことが明らかとなった。前述したように AST の抗酸化作用はビタミン C やビタミン E などに比較しても非常に強力であり、今回の結果と我々のこれまでの検討をあわせて、AST がメニエール病の治療に応用可能な薬剤と考えられ実際の臨床応用を検討すべきであると思

われた。

E. 結論

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、その病態を解析した。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、メニエール病のめまい発作の発症機序にはバズプレッシンによる半規管の内リンパ水腫が大きく関与することが明らかとなった。また、メニエール病の新しい治療薬の候補として、プロスタグランジン (PGF2) が内リンパ水腫の形成を抑制すること、アスタキサンチンが前庭感覚細胞障害を軽減することが明らかとなり、今後の、メニエール病の新しい治療法の開発の基礎になるものと期待された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Takumida M, Anniko M: Expression of transient receptor potential channel mucolipin (TRPML) and polycystine (TRPP) in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 130:196-203, 2010.
- 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* 130:204-214, 2010.
- 工田昌也: めまいに対する薬物カクテル療法. *MB ENT* 120:1-7, 2010.
- Takumida M, Anniko M: Localization of prostanoid receptors in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 131:142-146, 2011.

2. 学会発表

- 工田昌也、平川勝洋: バズプレッシン投与による新しいメニエール病モデル動物の開発. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 19, 京都.
- 工田昌也: 教育セミナー: 内耳感覚細胞障害の病態. 第20回日本耳科学会. 2010, 10, 7, 松山.

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

- ・自発性の発作性めまいを反復し聴覚症状を伴わない患者は、メニエール病非定型例と診断されるが、内リンパ水腫以外の病態が含まれている可能性がある。自発性の一過性めまいのみを反復する患者では、hemodynamic VBI、片頭痛関連めまい、脳底型片頭痛、小児良性発作性めまい、神経圧迫症候群などを鑑別する。
- ・PC-BPPV 症例の 61%が低い枕を好み、他の末梢性めまい症例に比べ、低い枕を好む割合が有意に高かった。PC-BPPV 症例の 69.5%に右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣があった。さらに 53.9%が患側を下にして眠る習慣があり、他の末梢性めまい症例に比べ有意に高かった。PC-BPPV 症例のうち、右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣のある症例とない症例で頭位めまいの消失過程に差はなかった。また患側下頭位で睡眠する習慣の症例と患側上で睡眠する習慣の症例の間でも、頭位めまいの消失過程には差を認めなかった。睡眠頭位はPC-BPPV の発症および患側に影響するが、治癒過程には影響しないものと考えられた。

A. 研究目的

・本研究班により、2008年にメニエール病診断の手引が改定された。この手引に基づけば、自発性のめまい発作を反復するものの聴覚症状を伴わないめまい患者は、メニエール病非定型例（前庭型）と診断される。しかし、この病型に関する「診断にあたっての注意事項」には、内リンパ水腫以外の病態による反復性めまい症との鑑別が困難な場合が多い、と記載されている。本研究では、メニエール病非定型例（前庭型）と鑑別を要する疾患について、検討を行った。

・右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣や低い枕で寝る習慣がBPPVを発症しやすいかについて検討した。次に、右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣のあるBPPV患者では、好む頭位と患側との関連や治癒期間の違いについて検討した。

B. 研究方法

・自験例として、メニエール病非定型例（前庭型）44例と47例を検討した。さらに、メニエール病非定型例（前庭型）と鑑別を要する疾患について文献を収集し、考察を行った。

・対象は、患側が確定できた後半規管型(PC)-BPPVおよび外側半規管型(HC)-BPPV（半規管結石タイプ）の確実例計162例である。患側が確定できた他の末梢性めまい41例をコン

トロールとして比較した。

（倫理面への配慮）

解析にあたっては、患者のプライバシーに配慮し、匿名化を行った。

C. 研究結果

・めまい発作が10分程度から数時間程度、持続する発作性めまいのみを反復する患者では、難聴がないにもかかわらず蝸牛の内リンパ水腫推定検査である蝸電図の-SP/APが増大している頻度が高く、浸透圧利尿薬であるイソソルビドが有効な場合が多く、約1/4の患者がメニエール病確実例に移行した。一方、数秒から数十秒間程度の持続時間がきわめて短い一過性のめまい発作のみを反復する患者では、内リンパ水腫を推定する所見に乏しく、循環改善薬であるPGI₂薬が有効であり、メニエール病確実例に移行する症例は少なかった。

・PC-BPPV 症例の 61%が低い枕を好み、他の末梢性めまい症例に比べ、低い枕を好む割合が有意に高かった。一方、HC-BPPV 症例と他の末梢性めまい症例との間には、低い枕を好む割合に差はみられなかった。PC-BPPV 症例の 69.5%に右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣があった。さらに 53.9%が患側を下にして眠る習慣があり、HC-BPPV 症例および他の末梢性めまい症例に比べて、患側を下にして眠る習慣の割合が有意に高かった。PC-BPPV

症例のうち、右下の姿勢で眠る習慣がある 54 例のうち患側が右であった症例は 40 例 (74%) であった。また、左下の姿勢で眠る習慣がある 35 例のうち患側が左であった症例は 29 例 (83%) であった。一方、一定の姿勢で眠る習慣のない 39 例では、患側右が 18 例 (46%)、患側左が 21 例 (54%) であった。PC-BPPV 症例のうち、右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣がある症例 (89 例) とない症例 (38 例) で頭位めまいの消失過程を比較したが、差を認めなかった。さらに、PC-BPPV 症例で右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣がある症例のうち、患側下頭位で睡眠する習慣の症例 (68 例) と患側上頭位で睡眠する習慣の症例 (21 例) でも、頭位めまいの消失過程には差を認めなかった。

D. 考察

・めまい発作が 10 分程度から数時間程度、持続する発作性めまいのみを反復する患者の病態として内リンパ水腫が推定され、メニエール病非定型例 (前庭型) と診断してよいと考えられる。最近、疾患概念が提唱されている片頭痛関連性めまい (migraine-associated vertigo) は、片頭痛の患者がめまい発作を繰り返すが、めまいと頭痛が同時に発症する場合もあれば独立して発症する場合もある疾患である。めまい発作の持続時間は数分から数時間で、大部分が 10 分以内であるが、めまいが片頭痛と同時に発症した場合には数時間、持続する場合もある。片頭痛と診断されている患者をメニエール病非定型例 (前庭型) と診断する場合には、片頭痛関連性めまいも鑑別する必要がある。

数秒から数十秒間程度の持続時間がきわめて短い一過性のめまい発作のみを反復する患者の主な病態として、前庭系の循環障害が考えられる。松永が提唱する hemodynamic VBI (vertebro-basilar insufficiency) や海外で提唱されている片頭痛関連性めまいと類似の病態であると考えられる。一方、めまいを伴う片頭痛としては、脳底型片頭痛 (basilar-type migraine)、小児良性発作性めまい (benign paroxysmal vertigo of childhood) があり、同様に前庭系の循環障害によりめまいが発症すると考えられている。hemodynamic VBI は、椎骨脳底動脈系領域の機能的あるいは可塑性循環障害に低血圧、高

脂血症などの修飾因子が負荷され、急速立位、急速頭位変換など血行力学的要因により脳幹の前庭神経核領域の灌流血流の低下 (脳幹循環不全) によって一過性のめまいが発症する疾患である。片頭痛関連性めまいは、片頭痛の患者がめまい発作を繰り返すが、めまいと頭痛が同時に発症する場合もあれば独立して発症する場合もある疾患である。国際頭痛分類には記載されていないため、疾患の独立性には疑問も多い。欧米では片頭痛の頻度が高いため、片頭痛関連性めまいの頻度も高いが、日本ではまれである。片頭痛関連性めまいは脳底型片頭痛の限局型であり、前者は前庭神経核に限局した循環障害、後者は比較的広範囲の脳幹の循環障害で発症している可能性も考えられる。脳底型片頭痛は、国際頭痛分類の前兆のある片頭痛の 1 つに分類される。前兆に回転性めまいが含まれ、回転性めまいの後に、片頭痛が発症する。10 歳代の女性に好発する。前兆の持続時間は 5 分から 1 時間以内とされているが、前兆としてのめまい発作の持続時間は比較的短時間の一過性のことが多い。脳底動脈の攣縮による脳幹の循環障害により、前兆であるめまい、複視、構音障害、運動失調が発症し、引き続いて脳底動脈の拡張による片頭痛が発症すると考えられている。小児良性発作性めまいは、国際頭痛分類の小児周期性症候群 (片頭痛に移行することが多いもの) に含まれる疾患である。片頭痛の頻度が高い欧米では、小児良性発作性めまいは小児における一般的なめまいとして認識されているが、日本ではまれである。発症は 2~4 歳である。前兆なく、数分以内のめまい発作を繰り返し、「回る」、「倒れる」などと訴える。側頭葉てんかんと鑑別は、意識障害がないことである。数分~数時間以内に自然に軽快する。自然寛解することもあるが、片頭痛へ移行することがある。前庭神経核を中心とした循環障害でめまいが発症すると考えられている。一過性のめまい発作を反復する患者の一部には、前庭神経と前下小脳動脈との神経血管圧迫症候群 (neurovascular compression syndrome) によりめまいを発症する患者も含まれていると考えられる。神経血管圧迫症候群によるめまいの特徴は持続時間が数分以内の一過性めまいを群発することであり、難治性である。抗てんかん薬であるカルバマゼピンが発作抑制に有効であることから、抗てん

かん薬による治療的診断を行う。

・低い枕を使用すると頭が後屈され、卵形囊の後下方にある後半規管の膨大部に耳石が入りやすくなり、PC-BPPV が発症すると考えられた。一方、外側半規管は卵形囊の外側にあるため、低い枕の使用はHC-BPPV の発症に影響を与えなかったと考えられた。また、右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣があると、耳石が下方にある後半規管に入りやすくなり、PC-BPPV が発症すると考えられた。さらに、睡眠頭位は、PC-BPPV の治癒過程には影響しないと考えられた。以上の結果から、睡眠頭位はPC-BPPV の発症および患側に影響するが、治癒過程には影響しないものと考えられた。これは耳石の半規管への迷入は重力の影響が大きい、耳石の半規管からの排出は頭の動きなどが関係しているためと推定された。

E. 結論

・自発性の発作性めまいを反復し聴覚症状を伴わない患者は、メニエール病非定型例と診断されるが、内リンパ水腫以外の病態が含まれている可能性がある。自発性の一過性めまいを反復するのみの患者では、hemodynamic VBI、片頭痛関連めまい、脳底型片頭痛、小児良性発作性めまい、神経圧迫症候群などを鑑別する。

・PC-BPPV 症例の61%が低い枕を好み、他の末梢性めまい症例に比べ、低い枕を好む割合が有意に高かった。PC-BPPV 症例の69.5%に右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣があった。さらに53.9%が患側を下にして眠る習慣があり、他の末梢性めまい症例に比べ有意に高かった。PC-BPPV 症例のうち、右下または左下の決まった姿勢で眠る習慣のある症例とない症例で頭位めまいの消失過程に差はなかった。また患側下頭位で睡眠する習慣の症例と患側上で睡眠する習慣の症例の間でも、頭位めまいの消失過程には差を認めなかった。睡眠頭位はPC-BPPV の発症および患側に影響するが、治癒過程には影響しないものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

・Imai T, Horii A, Takeda N, Higashi-Shingai K, Inohara H: A case of apogeotropic

nystagmus with brainstem lesion: An implication for mechanism of central apogeotropic nystagmus. *Auris Nasus Larynx*, 37: 742-746, 2010.

・Shojaku H, Watanabe Y, Takeda N, Ikezono T, Takahashi M, Kakigi A, Ito J, Doi K, Suzuki M, Takumida M, Takahashi K, Yamashita H, Koizuka I, Usami S, Aoki M, Naganuma H: Clinical characteristics of delayed endolymphatic hydrops in Japan: A nationwide survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan. *Acta Otolaryngol*, 130: 1135-1140, 2010.

・Imai T, Takeda N, Ito M, Inohara H.: Natural course of positional vertigo in patients with apogeotropic variant of horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Auris Nasus Larunx*, 2010, in press.

・Umehara H, Mizuguchi H, Mizukawa N, Matsumot M, Takeda N, Senba E, Fukui H: Innervation of histamine neurons in the caudal part of the arcuate nucleus of hypothalamus and their activation in response to food deprivation under scheduled feeding. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol*, 32: 733-736, 2010.

・Umehara H, Mizuguchi H, Mizukawa N, Matsumot M, Takeda N, Senba E, Fukui H: Deprivation of anticipated food under scheduled feeding induces c-Fos expression in the caudal part of the arcuate nucleus of hypothalamus through histamine H1-receptors in rats: potential involvement of E3 subgroup of histaminergic neurons in tuberomammillary nucleus. *Brain Res*, 2010, in press.

・関根和教, 今井貴夫, 立花文寿, 松田和徳, 佐藤 豪, 武田憲昭: 咀嚼によりめまいが誘発された Costen 症候群症例. *Equilibrium Res*, 69: 47-51, 2010.

・戸田直紀, 高橋美香, 東 貴弘, 岩崎英隆, 中村克彦, 武田憲昭: Hunt症候群における聴力障害の検討. *Facial N. Res. Jpn*, 30: 75-77, 2010.

・高橋美香, 戸田直紀, 東 貴弘, 岩崎英隆, 中

- 村克彦, 武田憲昭: 上前庭神経障害によるめまいと考えられた不全型Hunt症候群症例. *Facial N. Res. Jpn.*, 30: 179-180, 2010.
- ・武田憲昭: めまい疾患の診断と治療 メニエール病. *クリニシャン*, 587: 248-253, 2010.
 - ・関根和教, 武田憲昭: 内科医が留意すべき耳鼻咽喉科疾患の診断と治療, 予防: めまい. *Prog. Med*, 30: 1026-1029, 2010.
 - ・武田憲昭: お母さんへの回答マニュアル: めまいはどうしておこるのでしょうか? *JOHNS* 26: 1294-1295, 2010.
 - ・武田憲昭: Meniere病. 今日の治療指針. 第6版. 医学書院: 1842-1643, 2010.

2. 学会発表

- ・Sekine K, Sato G, Matuda K, Imai T, Takeda N: Efficacy of Postural Restriction in Treated Patient with Benign Paroxysmal Positional Vertigo . The Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders, 2010, 11, Kyoto.
- ・関根和教, 今井貴夫, 佐藤 豪, 松田和徳, 武田憲昭: 方向交代性頭位眼振の3次元主軸解析. 第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5, 仙台.
- ・戸田直紀, 高橋美香, 東 貴弘, 岩崎英隆, 中村克彦, 武田憲昭: Hunt症候群における聴力障害の検討. 第33回日本顔面神経研究会, 2010, 5, 福岡.
- ・高橋美香, 戸田直紀, 東 貴弘, 岩崎英隆, 中村克彦, 武田憲昭: 上前庭神経障害によるめまいと考えられたZoster Herpete症例. 第33回日本顔面神経研究会, 2010, 5, 福岡.
- ・神村盛一郎, 関根和教, 高橋美香, 合田正和, 武田憲昭: エアーカロリック検査の刺激条件の検討. 第36回中国四国地方部会連合学会, 2010, 6, 岡山.
- ・千田いづみ, 阿部晃治, 陣内自治, 宇高二良, 田村公一, 武田憲昭: 両側感音難聴と両側顔面神経麻痺を合併したMPO-ANCS陽性例. 第20回日本耳科学会, 2010, 10, 松山.
- ・関根和教, 佐藤 豪, 松田和徳, 武田憲昭: 小型無線モーションレコーダを用いた動的体平衡機能検査. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
- ・佐藤 豪, 松田和徳, 関根和教, 武田憲昭: 良性発作性頭位めまい症と睡眠習慣. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
- ・今井貴夫, 増村千佐子, 宇野敦彦, 西池季隆, 武田憲昭, 堀井 新, 北原 紘, 真貝佳代子, 猪原秀典: Epley 法で治療した後に前半規管型良性発作性頭位めまい症に変化したと思われる眼振の責任半規管の同定. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
- ・松岡百世, 高橋美香, 東 貴弘, 中村克彦, 関根和教, 佐藤 豪, 松田和徳, 武田憲昭: 上前庭神経障害によるめまいと考えられたZoster Sine Herpete 症例. 第69回日本めまい平衡医学会, 2010, 11, 京都.
- ・神村盛一郎, 千田いづみ, 阿部晃治, 田村公一, 宇高二良, 陣内自治, 武田憲昭: 両側感音難聴と顔面神経麻痺をきたしたMPO-ANCA陽性例. 第36回四国四県地方部会連合学会, 2010, 12, 香川.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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) 良性発作性頭位めまい症（BPPV）における前半規管型BPPVの割合は1%程度である。健側へのDix-Hallpike（D-H）法により眼球の上極が患側へ向かう回旋成分に加え、下眼瞼向きの垂直成分をもつ垂直回旋混合性眼振を示す場合に前半規管型BPPVと診断する。今回は、前半規管型BPPVの診断を下した症例に対してreverse Epley法を施行し、そのときの眼振を眼球運動三次元解析システムにより検討した。

Reverse Epley 法は前半規管に存在する半規管結石を一定方向に移動させる頭位治療であるので、その間に観察される眼振の方向は一定であるはずであり、34歳男性は真の前半規管型BPPVと考えられる。66歳男性のreverse Epley 法中の眼振は左前半規管に存在する半規管結石では説明できず、本当は右後半規管型BPPVであるにもかかわらず、左前半規管型BPPVの頭位変換眼振が観察されたと考え、これを偽前半規管型BPPVと診断した。前半規管型BPPVはまれな疾患であり、偽前半規管型BPPVも存在するので、診断の際には慎重を要すると考えられる。

2) 我々は、CAVE（virtual reality 装置）によって作成した3次元映像を用いて、視覚入力と前庭入力を矛盾させることにより、自覚症状と重心動揺が悪化し、自由に歩行した際などに眼振や歩行偏位が起こることを、以前に証明した。CAVEによって視覚的に環境がスライドする空間の中で「歩行後停止する」という日常よく行われる動作を作成し、頭部位置の3次元的測定を行うことで、この環境がふらつきへ与える影響について解析した。同時に、Postural stability questionnaire（PSQ）と Simulator sickness questionnaire（SSQ）の2種類のアンケートを用い低感受性群と高感受性群に分け、自覚症状とふらつきの関連について解析し、ふらつきに影響を与える因子を検討した。

水平、垂直、奥行き方向のすべてで、歩行停止までの距離が短く、刺激提示時間の長い0.6m条件でふらつきが大きかったため、動く広告などは、階段前や曲がり角など歩行速度が変化する場所に設置すると、ふらつきを増悪させる危険性があることが示唆された。また、PSQ、SSQにおいて高感受性群で刺激の種類の影響を受けやすく、刺激としては平行刺激よりも回転刺激の方がふらつきへの影響が大きい可能性が考えられた。

A. 研究目的

1) 良性発作性頭位めまい症（BPPV）における前半規管型BPPVの割合は1%程度である。健側へのDix-Hallpike（D-H）法により眼球の上極が患側へ向かう回旋成分に加え、下眼瞼向きの垂直成分をもつ垂直回旋混合性眼振を示す場合に前半規管型BPPVと診断する。今回は、前半規管型BPPVの診断を下した症例に対してreverse Epley法を施行し、そのときの眼振を眼球運動三次元解析システムにより検討した。

2) 近年、映画やテレビなどで3次元映像が汎用されているが、人体への影響については不明な点が多い。我々は、CAVE（virtual reality 装置）によって作成した3次元映像を用いて、視覚入力と前庭入力を矛盾させることにより、自覚症状と、重心動揺が悪化し、

自由に歩行した際などに、眼振や歩行偏位が起こることを以前に証明した。産業技術総合研究所では、3次元映像の安全性について国際基準を検討中であり、共同研究を行ったCAVEによって作成された視覚的に環境がスライドする空間の中で、「歩行後停止する」という日常よく行われる動作を、頭部位置を3次元的に測定しながら行い、この環境がふらつきへ与える影響について解析する。

B. 研究方法

1) 症例: 症例は34歳男性と66歳男性である。どちらの症例もD-H法により、眼球の上極がD-H法で左右に傾けた方向とは反対側に向かう回旋成分に加え下眼瞼向きの垂直成分をもつ垂直回旋混合性眼振を認め、34歳男性は右

前半規管型BPPV、66歳男性は左前半規管型BPPVと診断した。

2) 条件としては、テクスチャの運動提示時間(=歩行停止位置;中心から0.3m or 0.6m)、テクスチャの運動種類(回転 or 平行)、運動方向(右 or 左)をおのおの変化させる。

Postural stability questionnaire (PSQ) と Simulator sickness questionnaire(SSQ) の2種類のアンケートを用い、低感受性群と高感受性群に分け、自覚症状とふらつきの関連について解析し、ふらつきに影響を与える因子を検討する。

C. 研究結果

1) D-H法により、眼球の上極がD-H法で左右に傾けた方向とは反対側に向かう回旋成分に加え下眼瞼向きの垂直成分をもつ垂直回旋混合性眼振を認めたため、34歳男性は右前半規管型BPPV、66歳男性は左前半規管型BPPVと診断した。それぞれの症例で、Reverse Epley法を施行したところ、34歳男性では右前半規管が刺激されたときに観察される眼振と同じ垂直回旋混合性眼振であった。一方、66歳男性では、reverse Epley法中の眼振の方向が逆転し、reverse Epley後に再度右D-H法を施行したところ、今度は右後半規管型BPPVに典型的な頭位変換眼振を示した。

2) 水平、垂直、前後方向ともに、歩行停止までの距離が短く、刺激提示時間の長い0.6m条件のほうでふらつきが大きかった。PSQでは、高感受性群でのみ、テクスチャの運動条件によって、平行条件より回転条件で大きなふらつきが見られた。SSQでは、特定のスコアについて、高感受性群でのみ、テクスチャの運動提示時間および歩行停止までの距離によるふらつきに差が見られた。

D. 考察

1) Reverse Epley法は前半規管に存在する半規管結石を一定方向に移動させる頭位治療であるので、その間に観察される眼振の方向は一定であるはずであり、34歳男性は真の前半規管型BPPVと考えられる。66歳男性のreverse Epley法中の眼振は左前半規管に存在する半規管結石では説明できず、本当は右後半規管型BPPVであるにもかかわらず、左前半規管型BPPVの頭位変換眼振が観察されたと考え、これを偽前半規管型BPPVと診断した。前半規管

型BPPVはまれな疾患であり、偽前半規管型BPPVも存在するので、診断の際には慎重を要すると考えられる。

2) 水平、垂直、奥行き方向のすべてで、歩行停止までの距離が短く、刺激提示時間の長い0.6m条件でふらつきが大きかったため、動く広告などは、階段前や曲がり角など歩行速度が変化する場所に設置すると、ふらつきを増悪させる危険性があることが示唆された。また、PSQ、SSQにおいて口乾受精群で刺激の種類の影響を受けやすく、刺激としては平行刺激よりも回転刺激の方がふらつきへの影響が大きい可能性が考えられた。

E. 結論

1) 前半規管型BPPVはまれな疾患であり、偽前半規管型BPPVも存在するので、診断の際には慎重を要すると考えられる。

2) ふらつきに影響を与える因子として、歩行停止までの距離、視覚刺激の提示時間、PSQおよびSSQに対する感受性、回転刺激が考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- T. Imai, A. Horii, N. Takeda, T. Kitahara, K. Higashi-Shingai, H. Inohara: A case of apogeotropic nystagmus with brainstem lesion: An implication for mechanism of central apogeotropic nystagmus. *Auris Nasus Larynx* 37: 742-746, 2010.
- C. Maekawa, T. Kitahara, K. Kizawa, S. Okazaki, T. Kamakura, A. Horii, T. Imai, K. Doi, H. Inohara, H. Kiyama: Expression and translocation of aquaporin-2 in the endolymphatic sac in patients with Meniere's disease. *J Neuroendocrinol* 22: 1157-1164, 2010.
- A. Horii, T. Kitahara, Y. Osaki, T. Imai, K. Kukuda, M. Sakagam, H. Inohara: 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, 2010.
- K. Kizawa, T. Kitahara, A. Horii, C. Maekawa, T. Kuramasu, T. Kawashima, S. Nishiike, K. Doi, H. Inohara: Behavioral

assessment and identification of a molecular marker in a salicylate-induced tinnitus in rats. *Neuroscience* 165: 1323-32, 2010.

- N. Hikita-Watanabe, T. Kitahara, A. Horii, T. Kawashima, K. Doi, SI. Okumura: Tinnitus as a prognostic factor of sudden deafness. *Acta Otolaryngol* 130: 79-83, 2010.
- K. Terao, S. Cureoglu, PA. Schachern, MM. Paparella, N. Morita, T. Sato, K. Mori, K. Murata, K. Doi: Marrow-middle ear connections: a potential cause of otogenic meningitis. *Otol Neurotol* 32: 77-80, 2010.
- H. Shojaku, Y. Watanabe, N. Takeda, T. Ikezono, M. Takahashi, A. Kakigi, J. Ito, K. Doi, M. Suzuki, M. Takumida, K. Takahashi, H. Yamashita, I. Koizuka, S. Usami, M. Aoki, H. Naganuma: Clinical characteristics of delayed endolymphatic hydrops in Japan: A nationwide survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan. *Acta Otolaryngol* 130: 1135-40, 2010.

2. 学会発表

- T. Imai, A. Uno, S. Nishiike, T. Kitahara, A. Horii, N. Takeda, H. Inohara: 3D analysis of benign positional nystagmus due to cupulolithiasis in posterior semicircular canal. 25th Barany Society Meeting 2010. 11, Kyoto.
- 岡崎鈴代, 西池季隆, 堀井新, 北原 紘, 宇野敦彦, 今井貴夫, 猪原秀典, 渡邊 洋: 仮想現実による光流動刺激が姿勢制御に与える影響. 第 69 回日本めまい平衡医学会, 2010. 11, 京都.
- 今井貴夫, 増村千佐子, 宇野敦彦, 西池季隆, 武田憲昭, 堀井新, 北原 紘, 真貝佳代子, 猪原秀典: エプリー法で治療した後には前半規管型良性発作性頭位めまい症に変化したと思われる眼振の責任半規管の同定. 第 69 回日本めまい平衡医学会, 2010. 11, 京都.

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