

経節、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<sup>3)</sup>。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<sup>3-5)</sup>。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、めまいや不動態の改善、語音弁別能の改善が認められたことが報告されている<sup>2)</sup>。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。この点を明らかにする目的で今回、我々はバゾプレッシン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、ラタノプロストはバゾプレッシン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、バゾプレッシン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バゾプレッシン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<sup>6)</sup>、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。

#### [結論]

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結果、ラタノプロストはバゾプレッシンにより誘導される内リンパ水腫の形成を抑制し、メニエール病の治療に役立つ可能性が示唆された。

#### [参考文献]

1. 北原 紘、武田憲昭、肥塚 泉、荻野 仁：前庭型メニエール病に対するプロスタグランジン I<sub>2</sub> 誘導体の治療効果. *Equilibrium Res* 65:116-121, 2006.
2. Rask-Andersen H, Friberg U, Johansson M, Stjernerchantz J: Effects of intratympanic injection of latanoprost in Meniere's disease: A randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 133:441-443, 2005.
3. 工田昌也、平川勝洋：マウス内耳に於けるプロスラノイドレセプターの発現. 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21年度総括分担研究報告書 95-96, 2010.
4. Hori R, Nakagawa T, Sugimoto Y, Sakamoto T, Yamamoto N, Hamaguchi K, Ito J: Prostaglandin E receptor subtype EP4 agonist protects cochleae against noise-induced trauma. *Neuroscience* 160:813-819, 2009.
5. Stjernerchantz J, Wentzel P, Rask-Andersen H: Localization of prostanoid receptors and cyclo-oxygenase enzymes in guinea pig and human cochlea. *Hearing Res* 197:65-73, 2004.
6. Hébert RL, Carosino M, Saito O, Yang G, Jackson CA, Qi Z, Breyer RM, Natarajan C, Hata AN, Zhang Y, Guan Y, Breyer MD: Characterization of a rabbit kidney prostaglandin F<sub>2α</sub> receptor exhibiting G<sub>i</sub>-restricted signaling that inhibits water absorption in the collecting duct. *J Biological Chemistry* 280: 35028-37, 2005.

図1：蝸牛の変化

バゾプレッシン投与動物では蝸牛に内リンパ水腫 (\*) ライスネル膜の皺壁形成 (↑) が認められるがラタノプロストを投与した動物では内リンパ水腫の形成は抑制されている。

### 内リンパ水腫の程度

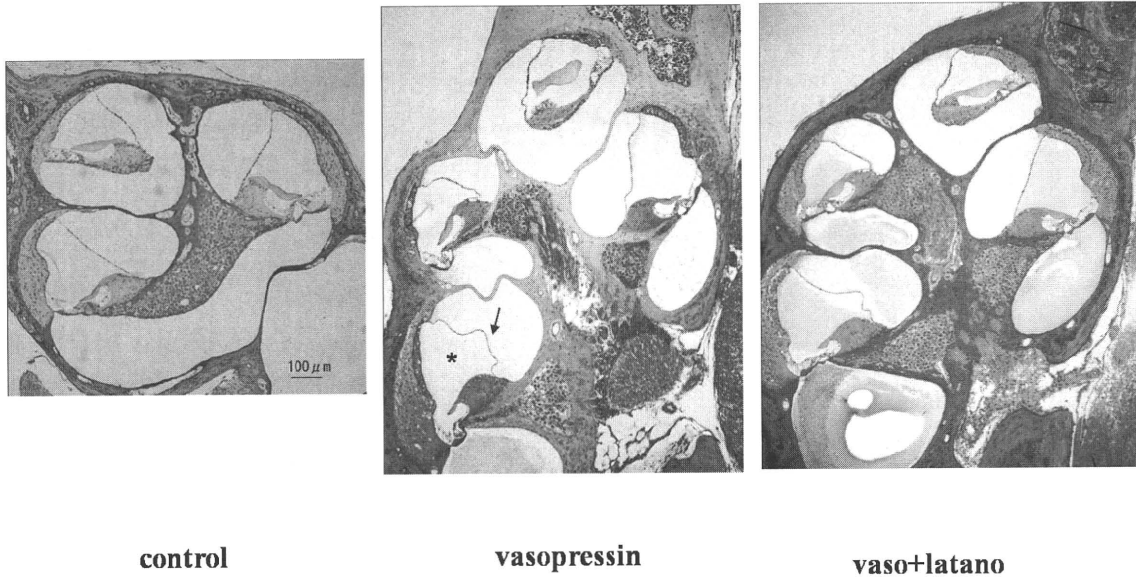
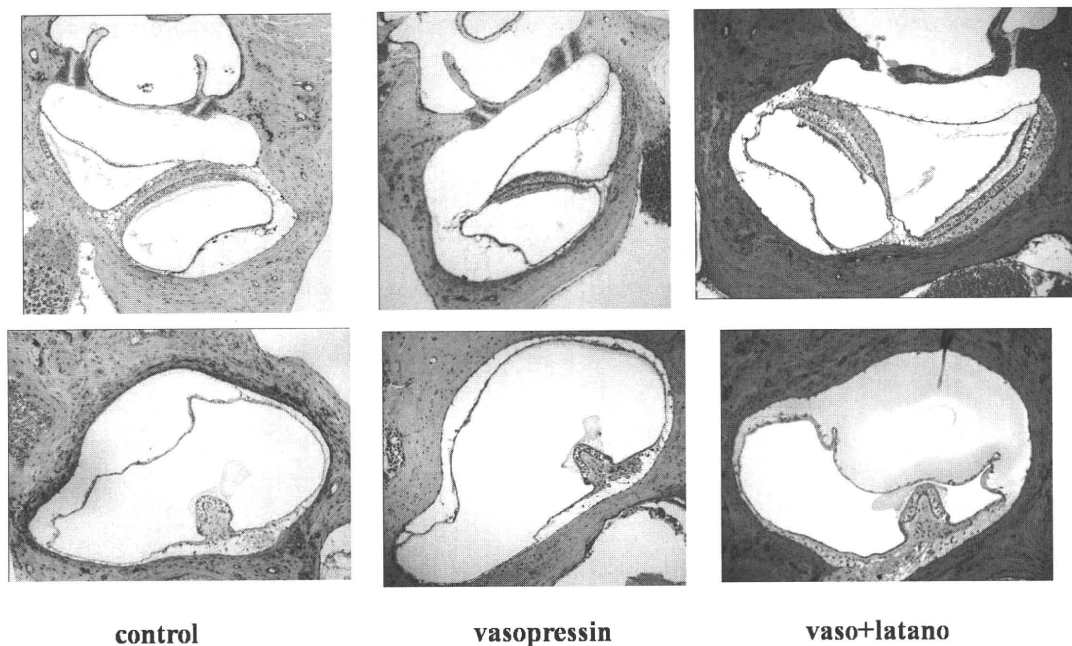


図2：前庭器の変化

バゾプレッシン投与動物では内リンパ腔の拡大が認められ、半規管でより強いが、ラタノプロスト投与により内リンパ水腫の形成は抑制される。

### 内リンパ水腫の程度



## 11. IGF-1由来ペプチドによる有毛細胞保護

菅原一真, 吉田周平, 橋本 誠, 豊田英樹, 下郡博明, 山下裕司  
(山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学分野)

### [はじめに]

内耳においてインスリン様細胞成長因子 (IGF) が有毛細胞保護効果を示すことはよく知られており, 既に急性感音難聴ステロイド無効例に対し, IGF-1投与が臨床研究として実施されている<sup>1)</sup>。当施設では, IGF-1とサブスタンスPのアミノ酸配列の一部を用いて角膜潰瘍に対する臨床研究が行われていた。今回, 我々は, IGF-1由来のペプチドSSSRを使用する機会を得たので, 前庭有毛細胞保護効果について検討した。

### [対象と方法]

実験動物として生後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, CO<sub>2</sub>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, ネオマイシン+SSSR群を作成した。ネオマイシン群では, 2 mMのネオマイシンを培地に加えた。ネオマイシン+SSSR群では, ネオマイシン (2 mM) に暴露させる1時間前にSSSRを10-1000 nMの濃度で培地に溶解させた。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を用いた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。

### [結果]

24時間培養後の残存有毛細胞の密度を図に示す。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。ネオマイシン+SSSR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, 1000 nMのSSSRを加えた群で, 残存有毛細胞が最も多かった。

### [考察]

インスリン様成長因子 (IGF) はインスリンと配列が類似したポリペプチドである。IGF-1は, 成長ホルモンの刺激を受けた肝臓で合成されることが明らかにされており, 様々な組織に影響を及ぼすとされ, 臨床治療薬として販売されている。一方で, 内耳の発生に重要な役割を持つことや<sup>2)</sup>, 内耳の音響障害や虚血性変化を抑制することが知られており<sup>3,4)</sup>, 内耳障害には保護的に作用する物質と考えられている。当施設では, サブスタンスPと協調的に作用し, 角膜潰瘍の治療薬として使用できる可能性を明らかにしている<sup>5)</sup>。

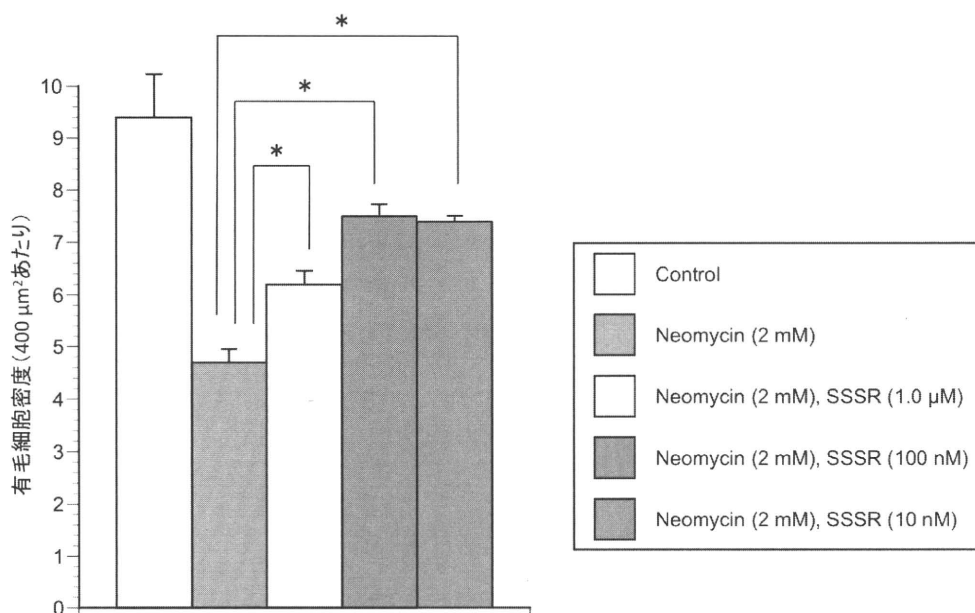
培養卵形嚢を用いた我々の検討では相互作用は認めなかったが, SSSR単独では有毛細胞をアミノグリコシドより保護する作用が認められた。SSSRにTGF- $\beta$ の産生を促進する作用が報告されており, 作用機序のひとつと考え, 検討中である。低分子量の物質であり, 組織移行性は良好であることが予想される。有毛細胞の保護効果が明らかにできれば, 内耳障害に対する治療薬のひとつとして期待されるのではないかと考えた。

### [結論]

IGF-1由来のペプチドであるSSSRが内耳障害を抑制できることを示した。既に臨床応用されつつあり, 内耳疾患への応用が期待されると考えた。

[参考文献]

- 1) 中川隆之ら. ゼラチンハイドロゲルを用いたIGF-1局所投与による急性高度難聴治療. 日耳鼻会報 112巻4号: 378, 2009
- 2) Varela-Nieto I, et al. Trophic effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the inner ear. Hear Res. 196: 19-25, 2004.
- 3) Iwai K, et al. Cochlear protection by local IGF-1 application using biodegradable hydrogel. Laryngoscope 116: 529-533, 2006.
- 4) Fujiwara T, et al. Insulin-like growth factor 1 treatment via hydrogels rescues cochlear hair cells from ischemic injury. Neuroreport 19: 1585-8, 2008.
- 5) 西田輝夫. 日眼会誌 112巻 3号 : 179-213, 2008



## 12. FGLM-NH<sub>2</sub>+SSSR混合液の急性末梢前庭障害に対する効果の検討

豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司 (山口大)

### [はじめに]

サブスタンスP (SP) は、興奮性神経伝達物質として広く存在し、末梢前庭にも分布する<sup>1)</sup>。その機能について、我々はSPを一側内耳に投与すると、一過性に投与側の前庭機能亢進を認めること、AMPAによる前庭障害モデルに、SPを投与すると、前庭機能回復を促進することを報告してきた<sup>2)3)</sup>。FGLM-NH<sub>2</sub> はSP由来ペプチドで、IGF-1由来ペプチドであるSSSRと組み合わせることで、角膜治療薬として既に臨床使用されている薬剤である<sup>4)</sup>。今回我々は、末梢前庭障害に対するFGLM-NH<sub>2</sub>+SSSR混合液の有効性を検討した。

### [対象と方法]

プライエル反射正常、鼓膜正常なハートレイ系モルモットを用いた。方法は当科で以前より報告している浸透圧ポンプを用いた薬剤の内耳直接投与手技に準じた。全身麻酔下、耳後切開後に中耳骨胞を解放した。正円窓下に、小孔を作成し、シリンジポンプで10mM AMPA 0.6ml/hを5分間注入し障害モデルを作成。さらに同孔より浸透圧ポンプを接続したカテーテルを留置し、SP投与群、IGF-1投与群、FGLM-NH<sub>2</sub>+SSSR混合液投与群、人工外リンパ液投与群を作成した。急性期自発眼振の変化と、振子様回転刺激によるVORを測定し、比較検討した。

### [結果]

急性期自発眼振について、SP投与群、FGLM-NH<sub>2</sub>+SSSR混合液投与群では投与後、速やかに軽減傾向を示した(図1)。振子様回転刺激によるVORにていて、コントロール群では3日後にVOR gainが大きく低下し、徐々に改善したが、SP投与群、FGLM-NH<sub>2</sub>+SSSR混合液投与群では3日後の低下が有意に抑制された(図2)。

### [考察]

FGLM-NH<sub>2</sub>がSSSR存在下にAMPAによる前庭障害回復を促進した可能性が考えられた。その作用機序にていては、形態学的検討が必要である。同液の利点として、人体に対する安全性が確立していること、分子量が小さく内耳への移行が期待できる点が挙げられ、急性前庭障害に対する治療薬となりうる可能性があると考えられた。

### [結論]

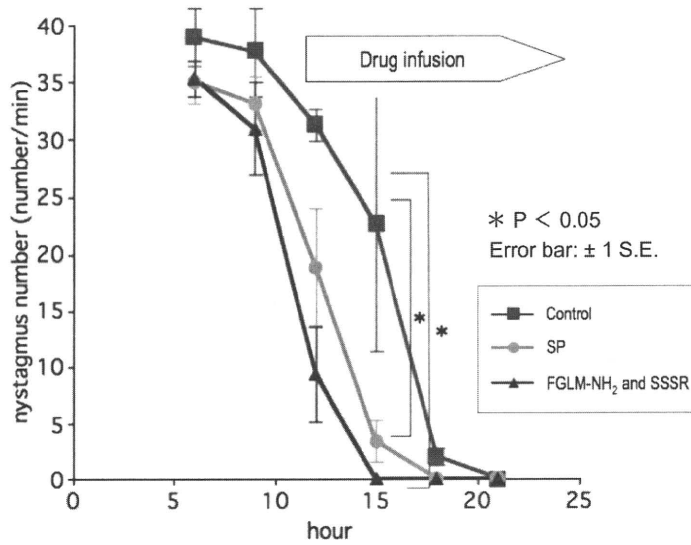
FGLM-NH<sub>2</sub>+SSSR混合液により、AMPAによる急性末梢前庭障害の回復が促進された。

### [参考文献]

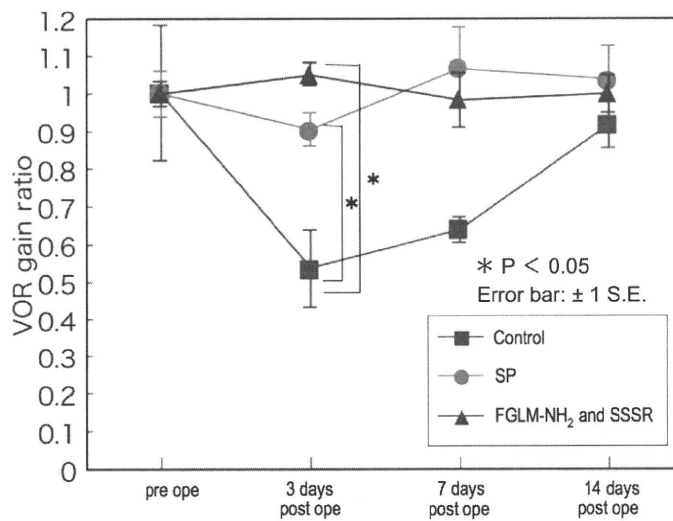
- 1) S. Usami, J. Hozawa, M. Tazawa, H. Jin, A. Matsubara and S. Fujita, Localization of substance P-like immunoreactivities in the rat vestibular endorgans, *Brain Res.* 555 (1991), pp. 153-158
- 2) H. Shimogori, H. Yamashita, Peripheral vestibular disorder induced by (±)-α-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-proprionic acid (AMPA), *Neurosci. Lett.* 371 (2004), pp. 69-72.
- 3) H. Orita, H. Shimogori, H. Yamashita, Unilateral intra-perilymphatic infusion of substance P enhances ipsilateral vestibulo-ocular reflex gains in the sinusoidal rotation test, *Neurosci. Lett.* 449 (2009), pp. 207-210.

4) Chikamoto N, Chikama T, Yamada N, Nishida T, Ishimitsu T, Kamiya A, Efficacy of substance P and insulin-like growth factor-1 peptides for preventing postsurgical superficial punctate keratopathy in diabetic patients, Jpn J. Ophthalmol. 2009 Sep;53(5) , pp. 464-469.

### 1. 自発眼振の経時的変化



### 2. 振子様回転刺激によるVOR



## 13. 膜迷路障害モデルにおける前庭器の変化 —クプラと半規管神経活動電位の比較検討—

許斐氏元, 鈴木 衛, 近藤貴仁, 大塚康司, 稲垣太郎, 清水重敬, 小川恭生 (東京医科大学)

### [はじめに]

クプラは脆弱で形態学的評価が困難なこともあり、その障害についての報告はきわめて少ない。これまで我々は墨汁染色でクプラの形態や膨大部内での動きを観察し (1、2)、耳毒性薬剤の内耳注入でクプラが収縮することを報告した (3)。クプラは頂部・辺縁から収縮し、感覚上皮にも変化を認めた。両者の障害度が相関しない例があり、クプラ障害がめまいの病態の一つとなる可能性が示唆された。

今回はより生体変化に近いモデルとして膜迷路障害モデルを作成し、クプラの形態変化を観察した。また、膨大部神経から複合活動電位 (compound action potential: CAP) を測定し、感覚上皮の生理機能とクプラの変化を比較検討した。

### [対象と方法]

ウシガエルを用いた。エーテル麻酔後、開口して耳管内側の口蓋粘膜に小切開を加えた。粘膜を剥離して口蓋骨を直径約 2 mm 除去した。迷路骨包から球形囊耳石を確認し、これを指標として極細針を右内リンパ腔に刺入、膜迷路を穿刺して膜迷路障害を作成した。

#### 1) クプラの観察

膜迷路障害を作成した 3~17 日後に深麻酔後断頭し、リンゲル液中で各半規管のクプラを摘出した。摘出したクプラは墨汁で染色した後、実体顕微鏡で観察した。クプラの変化は表 1 のように Grade I-IV の 4 段階で評価した。観察したクプラ総数は 80 個 (34 半規管) で、内訳は後半規管 (PVC) が 33 個、前半規管 (AVC) が 23 個、外側半規管 (LC) が 24 個であった。内耳障害作成からクプラ観察までの日数で 2 群に分けて検討した。7 日以内の短期群を Group 1、8 日以降の長期群を Group 2 とした。Group 1 で観察したクプラは 32 個で、内耳障害作成からクプラ観察までの平均日数は 5.9 日 (3-7 日) であった。Group 2 のクプラは 48 個で、観察までの平均日数は 13.5 日 (10-17 日) であった。

#### 2) CAP の測定 (図 1)

クプラ摘出後の半規管膨大部神経から CAP を測定し、感覚上皮の生理機能を評価した。

micromanipulator を駆動し、反膨大部向き (AF)、膨大部向き (AP) の機械的内リンパ流動を生じさせた。内リンパ流動量は  $0.048 \mu\text{l}$ 、刺激持続時間は 10 秒とした。吸引電極で誘導された電位は増幅後にオシロスコープで観察し、データはスパイク密度ヒストグラムに変換し、CAP の有無で感覚上皮の活動性を評価した。

Group 1 と 2 においてクプラと膨大部感覚上皮の生理機能を比較検討した。

### [結果]

#### 1. 膜迷路障害後の内耳所見

膜迷路穿刺後の内耳では、球形囊の針刺入部に出血、耳石の脱落、肉芽形成がみられ、膨大部内の血餅なども確認された。

#### 2. クプラの変化

クプラの Grade III 以上の著明な収縮やその他の異常な形態変化が全体の約 37.5% で確認された (表 2)。これらを高度変化群とすると、Group 1 では 25.0%、Group 2 では 45.8% を占め、Group 2 の方で高率であった。各半規管で比較すると、PVC で 24.2%、AVC が 34.8%、LC が 58.4% であり、LC のクプラが変化しやすく、PVC

が変化しにくいという結果であった(図3)。さらに各半規管別にGroup 1とGroup 2に分けて検討すると、Group 1における高度変化群の割合はPVCが23.5%、AVCが28.6%、LCが25.0%で同程度であった(図4)。しかし、Group 2の高度変化群は、PVCが25.0%、AVCが37.5%、LCが75.0%であり、LCクブラが変化しやすい傾向が明らかであった(図5)。

### 3. CAPの測定(表3)

Group 2の28例についてCAPを測定し、全体の71.4%でCAPが測定された。クブラ変化が軽度なGrade IとIIではCAPは87.5%で測定できた。また、クブラ変化が高度なGrade IIIとIVでも、10例中5例の50.0%でCAPが測定できた。異常形態クブラがみられた場合も50.0%でCAPが測定された。

### 4. 異常形態クブラの観察

収縮以外に異常形態のクブラが6.3%に観察された。棒状のクブラ、二つに分断されていたクブラ、巨大化したクブラなどが観察された(図6)。

### [考察]

前庭器における形態変化の研究は有毛細胞を中心にみられるが、クブラなど付属器の変化についての報告は少ない。蝸牛の付属器である蓋膜の障害については報告があり、難聴の原因になると考えられている。音響外傷や、Connexin 26 mutation、DFNA8/12 family、 $\beta$ -tectorin mutationなどによる蓋膜の有毛細胞からの解離、rolling-up現象、膠原線維障害などが報告されている(4-6)。前庭では、耳石、耳石膜、平衡斑についての研究があるが、クブラについてはほとんど報告がなかった。前回、我々は内耳にゲンタマイシン(GM)を注入し、クブラと半規管感覚上皮の形態変化を観察した。その結果、感覚細胞障害のみならずクブラにも縮小などの変化が起きることがわかった。今回はより生体変化に近いモデルとして、膜迷路障害モデルにおいてクブラの形態変化を観察した。また、膨大部神経からCAPを測定し、感覚上皮の生理機能を評価した。

クブラは膨大部稜側(以下、底部と略す)から頂部に向かう小管状構造と、その間を結ぶネット状構造から成る(7、8)。その間質は膨大部支持細胞から分泌されるムコ多糖体で埋められている(9)。また、底部下面には無数の小孔がみられ、ここに感覚毛が入りこんでいる。今回の膜迷路障害モデルにおいてもクブラはその頂部、辺縁から縮小し、底部は残存する傾向がみられ、これは前回のGM内耳注入モデルと同様であった。膨大部稜の支持細胞がムコ多糖体を分泌しクブラに供給するため、クブラは底部から代謝、維持される(10)。これは耳石器と同様の機構で、クブラが頂部から収縮しても底部が残った原因と考えられる。

クブラの形態的脆弱性を考えると内耳の炎症性変化でもクブラは変化すると予測されたので、今回は内リンパ腔への針の刺入によって内外リンパ混合や、内耳炎を惹起することを試みた。その結果、球形囊の針刺入部に出血、耳石の脱落、肉芽形成がみられ、膨大部内の血餅なども観察されたことから、クブラを取り巻く内リンパの性状や浸透圧、pHなどに変化が起り、クブラが変化したと考えた。前回のGM注入モデルでは、処置3日後では多くのクブラはGrade Iであるにも関わらず感覚上皮が障害されている例が70%と多かった。GM注入後の早期から感覚上皮障害がみられたことは、クブラより感覚上皮が障害を受けやすいことを示すものである。しかしながら、今回の膜迷路障害モデルでは、障害作成後2週間程度経過しても、Grade I、IIのクブラ軽度変化例の9割程度にCAPが測定された。これから、膜迷路障害モデルにおける有毛細胞の障害がGM内耳注入モデルに比して軽微であり、内リンパを介した間接的障害によるものであったことが推察される。クブラ変化の割合はGM注入モデルと比べて同程度であり、半規管の形態変化の様式に相違があったと考えられた。

Grade III以上のクブラ変化は全体の31.2%で、これはGM内耳注入モデルと同程度であった。Group1に比べGroup2において、すべての半規管でクブラ変化が強くなっていた。これは内耳障害後にクブラ収縮が進行していった結果と考えた。LCとAVCにおいてクブラの変化が多く観察されたことは、卵形囊が球形囊の背側に



位置し、穿刺による障害を受けやすかったためと推察した。また、クプラの変化がAVCよりLCで多いことは、LCのクプラが他の半規管と比べて小さいために内耳障害の影響を受けやすかったためと思われる。異常形態クプラは6.3%で確認され、特にLCのGroup2で高率であった。棒状や巨大化したクプラは再生によって発生した可能性も考えられ、前述したLCの形態的特殊性も考慮して今後検討が必要である。

CAP測定結果では、クプラ変化が高度なGrade IIIとIVでも50.0%でCAPがみられたことから、これらにおいて感覚上皮機能が正常なクプラ単独障害例の存在が示唆された。今回の膜迷路障害モデルでクプラが早期から変化して単独障害例も認められたことは、クプラの形態保持が支持細胞のみでなく、その周囲の内リンパ液の状態や細胞環境、イオン環境とも関係している可能性が示唆された。感覚上皮の維持にもそれらは関係しているが(11)、内外リンパの混合や内耳炎の状態では、クプラの方が感覚上皮に比べ変化しやすい可能性がある。クプラが縮小するとその運動様式も変化し、カロリックテストではCPの結果になると予想される。正常クプラは膨大部を遮断するように存在し、頭部回転などによる生理的内リンパ流動ではクプラ底部が動き、流動量の増加に伴いクプラの中央が動いてdiaphragma様運動となる(12-14)。さらに、非生理的な強い力が加わるとクプラ頂部と壁との接着が解離してswing-door様運動になる(15)。クプラが軽度で縮小した状態では、膨大部壁とクプラ間に間隙が生じ、内リンパ流動に対する半規管の感受性は低下する(16)(図7)。この状態では、カロリックテストはCPの結果になると予想される。

クプラが縮小しswing-door様運動に変化すると、生理的刺激に対するVORの閾値が上昇するだけでなく反応遅延も生じて、体動時浮遊感などの不安定症状の原因となる可能性がある。また、swing-door様運動ではクプラ結石症が生じた場合、クプラの可動性増加によって激しい眼振が起きると推察される。すなわち、カロリックテストではCPであっても頭位眼振が強く発現することになる。カロリックテストでのCPは従来、感覚細胞や神経の機能低下を示すと考えるのが一般的であった。しかし、今回の検討でクプラ縮小が強く、感覚上皮の生理的機能は残存している例があったことから、カロリックテストのCPにはクプラの収縮によるものがあると考えられた。

クプラが縮小した状態では半規管遮断術が無効になる可能性がある(17)。半規管遮断術は難治性BPPVの多くをコントロールできる有用な方法(18)であるが、半規管遠位端を遮断しても遮断部位とクプラ間の閉鎖空間効果が消失し、swing-door様運動でクプラ結石症の眼振が持続することになる。また、メニエール病の内リンパ水腫で膨大部壁が伸展すれば、クプラと壁に間隙が生じ相対的なクプラ縮小となることも考えられる。

一般に両生類は感覚細胞や末梢神経などの再生能が強く、末梢組織は強靱である(19、20)。それに比べ哺乳類の末梢組織は脆弱であり、ヒトのクプラは両生類より変化を受けやすいことが予想される。今回、膜迷路障害モデルにおいてもクプラが変化することがわかったが、内耳障害が存在するとヒトのクプラはさらに容易に変化すると想像できる。

クプラの異常はBPPVやメニエール病の病態や臨床像をより複雑にし、検査所見にも影響を与えることが考えられる。明らかな眼振がない体動時の浮動性めまいや、临床上原因不明とされてきた眼振を説明できる可能性もあり、前庭器の付属器障害を考慮しためまい診断が必要になるだろう。

今後はクプラ障害時の半規管膨大部の詳細な形態やクプラの再生について検索する予定である。

#### [結論]

1. 膜迷路障害モデルにおいてもクプラの形態変化を認めた。
2. 感覚上皮機能を残存したクプラ障害例がみられた。
3. 外側半規管のクプラの変化は多様であった。
4. クプラの変化が末梢性めまいの病態の一つとなる可能性がある。

[参考文献]

1. Suzuki M, Harada Y: An experimental study on the frog semicircular canal- functions of cupula and vestibular ganglion. *J Otolaryngol* 14: 36-40, 1985
2. Suzuki M: Functional physiology of the semicircular canal ampulla. *Biol Sci Space*15: 353-355, 2001
3. Konomi U, Suzuki M, Otsuka K, et al: Morphological change of the cupula due to an ototoxic agent -A comparison with semicircular canal pathology-. *Acta Otolaryngol* 130: 652-658, 2010
4. Smolders JW: Functional recovery in the avian ear after hair cell regeneration. *Audiol Neurootol* 4: 286-302, 1999
5. Jun AI, McGuirt WT, Hinojosa R, Green GE, et al: Temporal bone histopathology in connexin 26-related hearing loss. *Laryngoscope* 110: 269-275, 2000
6. Plantinga RF, Cremers CWRJ, Huygen PLM, et al: Audiological evaluation of affected members from a Dutch DFNA8/12(TECTA) family. *J Assoc Res Otolaryngol* 8:1-7, 2007
7. Harada Y: Surface structure of semicircular ampullae. *Equilibrium Res. Suppl* 4: 53-58, 1972
8. Lim DJ: Vestibular sensory organs. *Arch Otorhinolaryngol* 94: 69-76, 1971
9. Tauber R, Reher K, Helling K, Scherer H: Complex carbohydrates-Structure and function with respect to the glycoconjugate composition of the cupula of the semicircular canals. *Biol Sci Space*15: 362-366, 2001
10. Igarashi M, Alford B.R. : Cupula, copular zone of otolith membrane, and tectorial membrane in the squirrel monkey. *Arch Otorhinolaryngol* 68: 420-426, 1969
11. Quint E, et al: The effect of explantation and neomycin on hair cells and supporting cells in organotypic cultures of the adult guinea-pig utricle. *Hear Res* 118: 157-167, 1998
12. Hillman DE, McLaren JW: Displacement configuration of semicircular canal cupulae. *Neuroscience* 4: 1989-2000, 1979.
13. Suzuki M, Harada Y: An Experimental study on cupular function: mapping of the cupula by direct stimulation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 241: 237-242. 1985
14. Oman CM, Frishkoph LS, Goldstein MH Jr: Cupula motion in the semicircular canal of the skate, *Raja erinacea*. An experimental investigation. *Acta Otolaryngol* 87: 528-538, 1979.
15. 大塚康司、鈴木 衛、古屋正由、他: 微細刺激によるクプラの偏移の観察. *Equilibrium Res* 64:100-105, 2005
16. Suzuki M, Harada Y, Kishimoto A: An experimental study on the physical properties of the cupula. Effect of cupular sectioning on the ampullary nerve action potential. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 241: 309-316, 1985
17. 鈴木 衛: めまい治療とEBM. 半規管遮断術. 日耳鼻専門医講習会テキスト 35-39、2008
18. Pohl DV : Posterior semicircular canal occlusion for intractable BPPV. *J Vest Res* 6: s-48, 1996
19. Kadir A, Suzuki M, Yajin K, Harada Y: Effect of streptomycin intoxication on vestibular nerve regeneration and posture recovery. *Acta Otolaryngol* 117: 376-381, 1997
20. Suzuki M, Takahashi H, Yoshida S, et al: Recovery mechanism of postural disturbance after vestibular neurectomy. *ORL* 53: 290-293, 1991

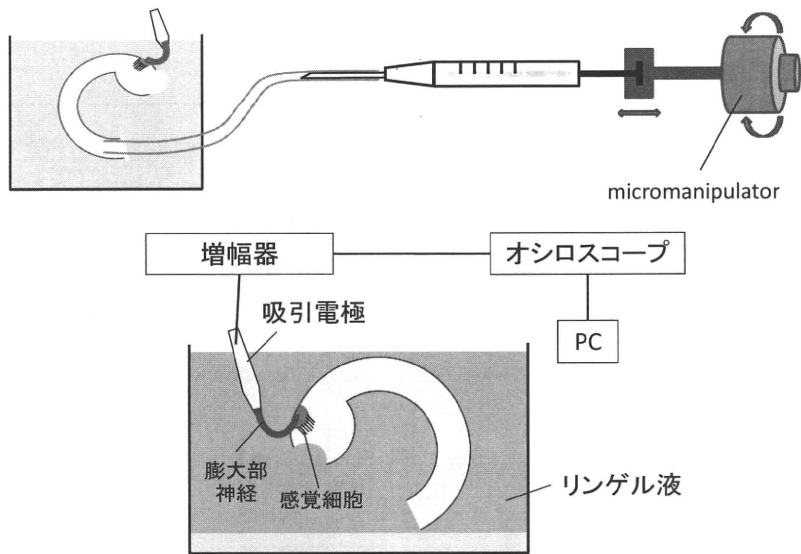


図1. CAP測定ブロックダイアグラム





クプラの形態変化	
Grade I: 正常形態～中央部の陥凹程度	
Grade II: 50%の縮小まで	
Grade III: 51～80%の縮小	
Grade IV: 81%以上の縮小または消失	

表1. クプラ障害度の分類

	Group 1	%	Group 2	%	計	%
Grade I - II	24	75.0	26	54.2	50	62.5
Grade III - IV	7	21.9	18	37.5	25	31.2
異常形態	1	3.1	4	8.3	5	6.3
計	32		48		80	

表2. Group 1、2におけるクプラの変化

Grade	計	CAP		CAP (+) の割合
		( - )	( + )	
I - II	16	2	14	87.5%
III - IV	10	5	5	50.0%
異常形態	2	1	1	50.0%
計	28	8	20	71.4%

表3. クプラの変化とCAPの関係

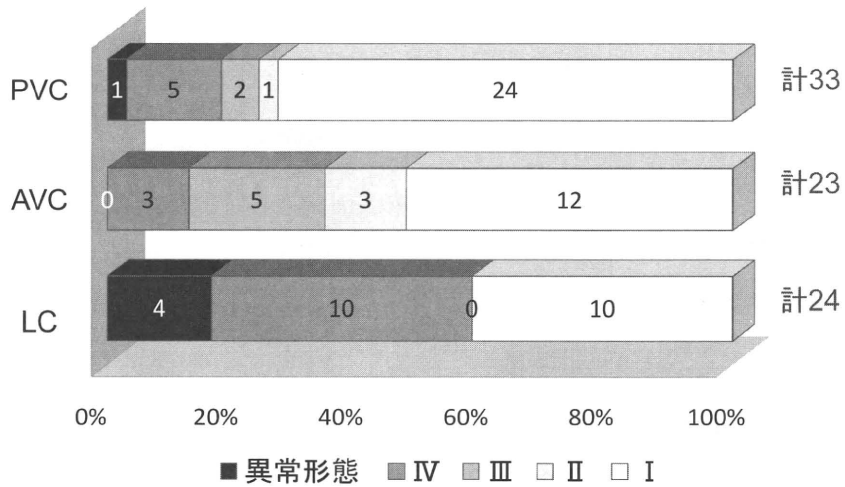


図3. 各半規管におけるクプラの変化

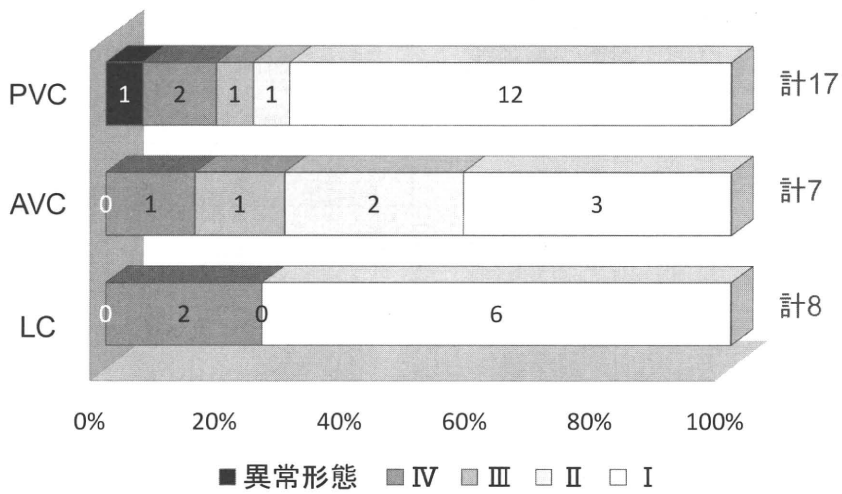


図4. Group1での各半規管におけるクプラの変化

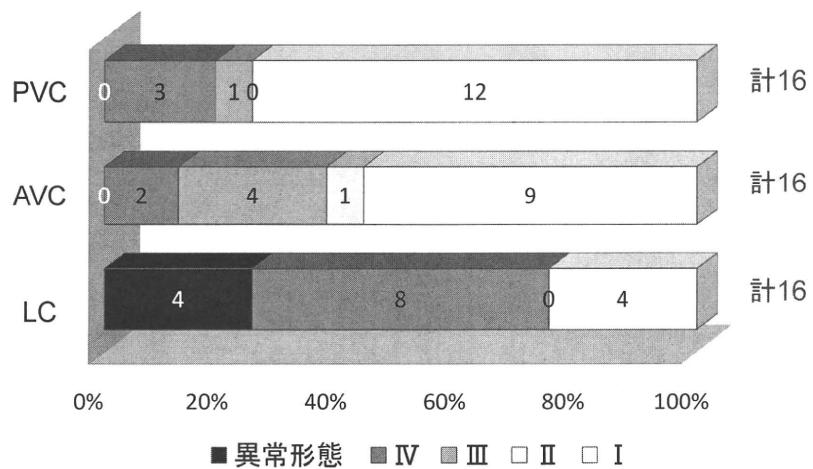
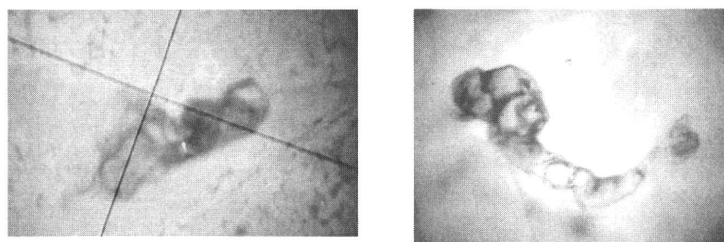
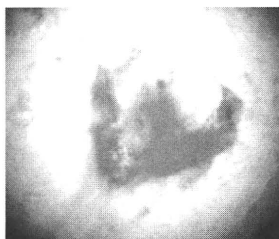


図5. Group2での各半規管におけるクプラの変化



棒状のクプラ



膨化したクプラ

図6. 異常な形態をしめしたクプラの例

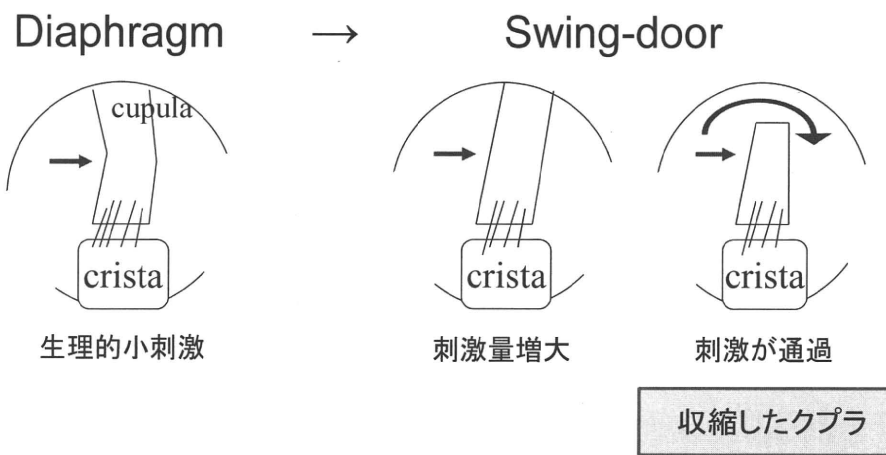


図7.クプラの運動と刺激効果

## 14. ファイリングソフトと連動したvideo-oculography (VOG) の開発

橋本 誠<sup>1</sup>, 菅原一真<sup>1</sup>, 池田卓生<sup>2</sup>, 下郡博明<sup>1</sup>, 竹本洋介<sup>1</sup>, 山下裕司<sup>1</sup>

1. 山口大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学分野
2. 鼓ヶ浦こども医療福祉センター耳鼻咽喉科

### [はじめに]

めまい診療において赤外線 CCD カメラは今や重要かつ不可欠となってきた。従来の電気眼振図 (ENG) の代わりとして、パソコンと組み合わせて眼球運動を画像解析する方法も用いられるようになってきた。我々も独自に考案した簡易的眼球運動画像解析法で、眼振の解析を行ってきた<sup>1,2,3)</sup>。従来の ENG では予約をして後日に行っていたため、急性期の所見を捉えることが出来ないことがあった。しかしこのシステムだと電極装着等の必要がなく簡便なため、初診時など早い段階で検査を行うことが可能となった。その結果眼振の検出率が高くなり、診断に有用となった。画像の取込はハードディスク DVD レコーダに録画した後に、パソコンに取り込んでいたが、録画ファイルの管理が煩雑であった。電子カルテが普及し、動画を含めた画像ファイリングシステムもあるが、導入には高額な費用を要する。そこで今回市販のファイリングソフトを用いて、VOG を行うシステムを開発した。

### [方法]

ファイリングソフト FileMaker Pro 11.0 と Apple 社製 PC を用いた。AppleScript 言語を用い、各アプリケーションとの連携やファイル名、ファイルの格納場所の指示をプログラム化し、FileMaker の画面インターフェースを起点に操作を行うことが出来るようにした (図)。FileMaker と連動させて、眼球画像を頭位毎に QuickTime 形式で PC に取り込んだ。解析ソフトは ImageJ を用い、ファイルメーカーと連動させて当該眼球運動ファイルを開くことが出来るようにした。これまでに報告した方法で解析を行い、眼振図、眼振矢印を表示した。結果一覧を表示、カルテに取り込んだ。

### [結果]

多額な費用をかけることなく、ファイリングしながら画像の取込、定量的解析、結果の管理、検索、エクスポート、報告書作成が可能となった。

### [考察]

ファイリングしながら画像の取込、結果の管理が出来るようになり、日常診療においてストレスが少なく、効率的に検査を行うことが可能となった。さらに初診時や救急外来等で使用して、とりあえずの眼球運動画像を記録しておけば、後からでも解析して急性期の所見を確認することができ、診断や病状把握に大変有用となると考えられる。

### [結論]

市販のファイリングソフトを用いて VOG を行うシステムを構築し、効率的に検査を行うことが可能となった。

### [参考文献]

- 1) 池田卓生、他：赤外線 CCD カメラとパソコンを用いた簡易的眼球運動画像解析法. *Equilibrium Res* 59: 298-305、2000.
- 2) 池田卓生、他：NIH Image を用いた簡易眼球運動画像解析法—三次元解析と回転軸解析について—. *Equilibrium Res* 61: 90-96、2002.
- 3) 池田卓生、他：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 Res* 68: 92-96、2009.



HI-VOG

17 23 合計 (未ソート) レコード すべてを表示 新規レコード レコード削除 検索 ソート

レイアウト 検査画面 検査方法の切り替え プレビュー スクリプト一時停止中 実行 キャンセル レイアウトの編集

ID 7654321 検査日 2010/11/15 16:19:02 検査

結果一覧へ 報告書画面へ 初期画面へ 削除

**頭位眼振：坐位**

頭位坐位 後屈		
頭位坐位 右下	頭位坐位 正面	頭位坐位 左下
頭位坐位 前屈		

**注視眼振**

注視 上		
注視 右	注視 正面	注視 左
注視 下		

**頭振り眼振**

頭振り
-----

**温度刺激眼振**

温度刺激右耳	温度刺激左耳
--------	--------

**頭位眼振：臥位**

頭位懸垂 右下	頭位懸垂 正面	頭位懸垂 左下
頭位臥位 右下	頭位臥位 正面	頭位臥位 左下

**頭位変換眼振**

頭変懸垂 右下	頭変懸垂 正面	頭変懸垂 左下
頭変坐位 右下	頭変坐位 正面	頭変坐位 左下

**録画状況**

頭位臥位正面 録画中

**録画時間**

00:16

100 プラズマ

## 15. 末梢性めまい症例における腹臥位頭位眼振検査の検討

稲垣太郎, 小川恭生, 大塚康司, 清水重敬, 近藤貴仁, 鈴木 衛 (東京医科大学)

### [はじめに]

外側半規管型良性発作性頭位めまい症 (L-BPPV) では、通常の仰臥位頭位眼振検査と腹臥位頭位眼振検査で、眼振の方向が反転する (1)。これはL-BPPV の患側決定や、他の末梢性めまい疾患との鑑別に有用である。一方、L-BPPV と鑑別すべき末梢性めまいの中にも反転する症例があり、メニエール病の発作後に残存する頭位眼振で多くみられた。今回、腹臥位頭位眼振検査の末梢性めまいの診断における有用性について検討した。

### [対象と方法]

東京医科大学病院耳鼻咽喉科または東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科を受診し、末梢性めまいと診断され、仰臥位正面でめまい感を伴わない頭位眼振がみられた49例を対象とした。疾患内訳は、メニエール病27例、突発性難聴5例、前庭神経炎4例、Hunt症候群3例、その他10例である。これらに対して腹臥位頭位眼振検査を施行し、仰臥位と腹臥位で眼振の方向が反転するか否かを観察した。仰臥位正面と腹臥位正面の眼振方向が逆の場合を「反転あり」、腹臥位で眼振がないものを「消失」とした。また、経過中にBPPVが見られた場合をBPPV (+) とした (図1)。

### [結果]

メニエール病では、反転15例、消失7例、定方向5例で、反転する症例が55.6%と多かった。突発性難聴では反転2例、消失1例、定方向2例であった。前庭神経炎、Hunt症候群では全例で定方向であった。その他の疾患では、反転4例、消失1例、定方向4例であった (図2)。メニエール病、その他の疾患では、半規管麻痺がみられた症例は全て「反転あり」であった。「反転あり」とBPPV (+) とに関連は見られなかった。「定方向」では、1例を除きBPPVはなかった。また、BPPV (+) 例は、1例を除いて「反転あり」または「消失」であった (表)。

### [考察]

内耳障害が主であるメニエール病、突発性難聴、その他の末梢性めまいで、「反転あり」の症例がみられた。また、前庭神経障害が主である前庭神経炎、Hunt症候群では、全例が「定方向」であった。さらに、経過中にBPPVがみられた症例では、そのほとんどで「反転あり」であった。以上から、仰臥位および腹臥位頭位眼振検査の眼振方向の変化には、耳石や耳石膜など耳石器の物理的障害が関与することが考えられる。

メニエール病の内リンパ水腫の程度は耳石器とくに球形嚢に大きく、ついで卵形嚢、半規管と報告されている (2)。他の内耳障害症例に比べて、メニエール病で「反転あり」の割合が高かったのはこのためかもしれない。またメニエール病では、半規管麻痺を伴った全症例で眼振の反転がみられた。内耳とくに耳石器の障害の程度が大きい症例で、「反転あり」になると考えられる。

めまい発作後の症例においてめまいを伴わない頭位眼振がみられた時、この眼振が内耳障害によるものか前庭神経障害によるものかを鑑別することは困難である。腹臥位頭位眼振検査を追加し、眼振の方向が変化するようであれば、内耳障害 (主に耳石器周辺の障害) を推測できる可能性がある。前庭代償は内耳障害後の方が前庭神経障害後よりも良好とされる (3)。仰臥位頭位眼振検査と腹臥位頭位眼振検査を組み合わせることで、その予後を推測できることも考えられる。

[結語]

非発作時に頭位眼振がみられた末梢性めまい症例に対して、仰臥位，腹臥位頭位眼振検査を施行した。メニエール病で反転する症例が多かった。仰臥位，腹臥位頭位眼振検査は、末梢性めまい診断の補助になると考えられた。

[文献]

1. 一條宏明：外側半規管型頭位性めまい症の分類. 耳鼻咽喉科臨床 101 : 509-514, 2008
2. Okuno T, Sando I : Localization, frequency, and severity of endolymphatic hydrops and the pathology of the labyrinthine membrane in Menière's disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 96 : 438-445, 1987
3. 北原紘, 堀井新, 近藤千雅, 奥村新一, 久保武 : 末梢前庭疾患の残存前庭機能と動的前庭代償. 日耳鼻 110 : 720-727, 2007

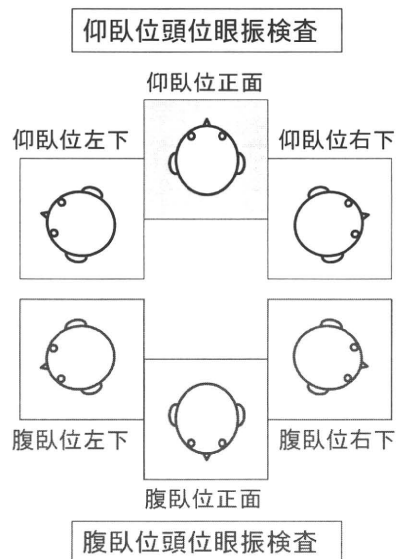
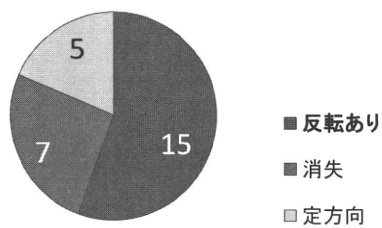
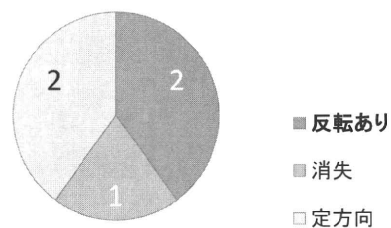


図1. 仰臥位および腹臥位頭位眼振検査

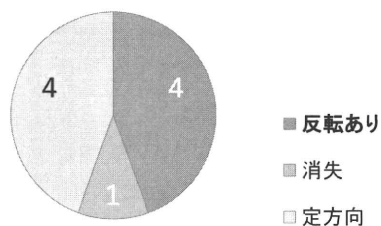
メニエール病(27例)



突発性難聴(5例)



その他の末梢性めまい(9例)



前庭神経炎(4例)

Hunt 症候群(3例)

↓  
全7例が「定方向」であった。

図2 仰臥位、腹臥位頭位眼振検査における眼振の向きの変化(疾患別)