

201024020B

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～平成 22 年度 総合研究報告書

研究代表者 渡 辺 行 雄

平成 23 (2011) 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

前庭機能異常に関する調査研究

平成 20 年度～平成 22 年度 総合研究報告書

研究代表者 渡 辺 行 雄

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 班員名簿	1	
II. 報告会プログラム	3	
III. 総合研究報告		
前庭機能異常に関する調査研究	渡辺 行雄	13
IV. 分担研究報告		
1. 渡辺 行雄	57	
2. 池園 哲郎	65	
3. 伊藤 壽一	74	
4. 柿木 章伸	79	
5. 肥塚 泉	85	
6. 鈴木 衛	87	
7. 高橋 克昌	98	
8. 工田 昌也	103	
9. 武田 憲昭	111	
10. 土井 勝美	118	
11. 山下 裕司	130	
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	141	
VI. 資料	159	

I. 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班名簿

■研究代表者

渡辺 行雄 富山大学大学院耳鼻咽喉科頭頸部外科学 教授

■研究分担者

池園 哲郎 日本医科大学耳鼻咽喉科学 准教授

伊藤 壽一 京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授

柿木 章伸 東京大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学
(平成 21, 22 年度) 講師

高知大学医学部耳鼻咽喉科学 (平成 20 年度) 講師

肥塚 泉 聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科 教授

鈴木 衛 東京医科大学耳鼻咽喉科 教授

高橋 克昌 群馬大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 講師

工田 昌也 広島大学大学院医歯薬学総合研究科
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 講師

武田 憲昭 徳島大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科 教授

土井 勝美 近畿大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科学 (平成 22 年度) 教授
大阪大学医学部耳鼻咽喉科学 (平成 20, 21 年度) 准教授

山下 裕司 山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学 教授

■研究協力者

青木 光広 岐阜大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 講師

宇佐美 真一 信州大学医学部耳鼻咽喉科学 教授

高橋 正紘 横浜中央クリニック・めまいメニエール病センター センター長

長沼 英明 北里大学大学院医療系研究科耳鼻咽喉科学 講師

Ⅱ. 報告会プログラム

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
前庭機能異常に関する調査研究班
平成20年度 報告会プログラム
研究代表者 渡辺行雄

日時：平成21年2月7日（土） 8:55～16:20
場所：興和ホール（興和株式会社 東京支店 11階）
東京都中央区日本橋本町3-4-14

研究代表者挨拶 8:55～9:00 渡辺行雄

第1群 9:00～9:30 座長 工田昌也

1. ラット前庭器におけるアクアポリンの発現について(第1報)
柿本章伸(高知大)
2. 内リンパ水腫動物における前庭機能について
柿本章伸(高知大)
3. メニエール病内リンパ嚢における水代謝関連分子
北原 紘、堀井 新、前川千絵、木澤 薫、土井勝美(大阪大)

第2群 9:30～10:10 座長 柿本章伸

4. タイトジャンクション構成分子の内耳機能への関与
佐藤 崇(大阪大、NIH, Laboratory of Cell Structure and Dynamics, Section on Structural Cell Biology)、
土井勝美(大阪大)、Bechara Kachar(NIH, Laboratory of Cell Structure and Dynamics, Section on Structural Cell Biology)
5. マウス内耳におけるTRPチャネルの発現
工田昌也、平川勝洋(広島大)
6. モデル動物からみたメニエール病の病態
工田昌也、平川勝洋(広島大)
7. 耳毒性薬剤によるクプラの変化－半規管感覚上皮障害と比較して－
許斐氏元、鈴木 衛、清水 顕、大塚康司、長谷川剛、稲垣太郎、清水重敬、河口幸江、本橋 玲
(東京医大)

第3群 10:10～10:40 座長 伊藤壽一

8. ロリプラム一側内耳投与の前庭系へ及ぼす影響
下郡博明、菅原一真、橋本 誠、山下裕司(山口大)
9. テブレノン経口投与による前庭感覚細胞保護
菅原一真、御厨剛史、宮内裕爾、橋本 誠、下郡博明、山下裕司(山口大)
10. ドラッグデリバリーシステムを用いた前庭有毛細胞再生戦略
田浦晶子、小野和也、中川隆之、伊藤壽一(京都大)

休憩 10:40～10:55

第4群 10:55～11:15

座長 高橋克昌

11. ガンチャー噴出液は外リンパか？ その生化学的解析
杉崎一樹、池園哲郎、関口沙登美、新藤 晋(日本医大)、柿本章伸(高知大)、椎葉恭子、関根久遠、松田 帆、八木聰明(日本医大)
12. 外リンパ瘻のマルチセンタースタディー ―中耳外傷―
新藤 晋、池園哲郎(日本医大)、関口沙登美(三菱化学メディエンス)、菅原一真(山口大)、桜井 努、二宮 洋(群馬大)、相馬啓子(日本鋼管病院)、八木聰明(日本医大)

第5群 11:15～11:45

座長 池園哲郎

13. MST野は前庭覚入力を受けるが、MT野は受けない
高橋克昌、古屋信彦(群馬大)、Dora Angelaki (Washington Univ.)、Greg DeAngelis (Rochester Univ.)
14. 電気刺激による回転感覚
宮下元明、高橋克昌、古屋信彦(群馬大)
15. 体性感覚が半規管眼反射に与える影響の検討
三上公志、鈴木一輝、宮本康裕、肥塚 泉(聖マリアンナ医大)

第6群 11:45～12:15

座長 山下裕司

16. ImageJを用いたvideo-oculography (VOG)における定量化
橋本 誠(山口大)、池田卓生(鼓ヶ浦こども医療福祉センター)、菅原一真、下郡博明、山下裕司(山口大)
17. 新しい眼球運動解析システムの開発
武田憲昭、佐藤 豪、関根和教(徳島大)、今井貴夫(大阪船員保険病院)
18. 眼球運動三次元解析による中枢性頭位めまい症とクプラ結石症との鑑別
今井貴夫(大阪船員保険病院)、堀井 新、北原 紘、土井勝美(大阪大)

昼食と班員連絡会 12:15～13:45

第7群 13:45～14:25

座長 鈴木 衛

19. メニエール病のピークオージオグラムの検討
落合 敦(大和市立病院)、長沼英明、徳増厚二(北里大)
20. 音響性瞳孔反応と前庭自律神経反射
北島尚治、大塚康司、小川恭生、清水重敬 林 麻美 市村彰英 鈴木 衛(東京医大)
21. GE製3テスラMRI装置を用いた内耳ガドリニウム造影画像
大崎康宏、堀井 新、北原 紘(大阪大)、藤田典彦(同・放射線医学)、土井勝美(大阪大)
22. 3T-MRIを用いた内リンパ水腫の定量的解析の有用性
福岡久邦、塚田景大、宮川麻衣子、小口智啓、工 穰(信州大)、杉浦 真(刈谷豊田総合病院)、上田 仁、角谷眞澄(信州大放射線科)、宇佐美真一(信州大)

休憩 14:25～14:40

第8群 14:40～15:20

座長 武田憲昭

- 23. 新しい疾患概念—移動空間曝露症
高橋正紘(めまいメニエール病センター、神尾記念病院)
- 24. 当センターにおけるめまい疾患統計
高橋正紘(めまいメニエール病センター)
- 25. メニエール病の予後と発作期血漿バゾプレッシン濃度の関連性
青木光広、浅井雅幸、坂井田 謙、久世文也、水田啓介、伊藤八次(岐阜大)
- 26. 2008年内リンパ水腫疾患の疫学調査結果
將積日出夫、小林美幸、十二町真樹子、渡辺行雄(富山大)

第9群 15:20～15:50

座長 土井勝美

- 27. 高齢発症のメニエール病の検討
武田憲昭、佐藤 豪、関根和教(徳島大)
- 28. 有酸素運動によるメニエール病治療成績
高橋正紘(めまいメニエール病センター)
- 29. メニエール病に対するHydration Therapy(水分摂取療法)—2008年までの治療成績—
長沼英明(北里大)、河原克雅(同・生理学)、徳増厚二、落合 敦、岡本牧人(北里大)

第10群 15:50～16:20

座長 肥塚 泉

- 30. 難治化したメニエール病発作例に対する苓桂朮甘湯の効果
安村佐都紀(富山大、糸魚川総合病院)、渡辺行雄、將積日出夫、藤坂実千郎、十二町真樹子、上田直子(富山大)
- 31. 鼓膜マッサージ器を使用したメニエール病に対する中耳加圧治療
渡辺行雄、十二町真樹子、將積日出夫(富山大)
- 32. 前庭機能異常の後遺症対策について
浅井正嗣、西田 悠(富山大)、安村佐都紀(糸魚川総合病院)、上田直子、渡辺行雄(富山大)

閉会の辞 16:20

渡辺行雄

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
前庭機能異常に関する調査研究班
平成21年度 報告会プログラム
研究代表者 渡辺行雄

日時：平成22年2月6日（土） 8:55～16:30
場所：興和ホール（興和株式会社 東京支店 11階）
東京都中央区日本橋本町3-4-14

研究代表者挨拶 8:55～9:00 渡辺行雄

第1群 9:00～9:40 座長 工田昌也

1. 内リンパ水腫動物における体平衡異常について
柿木章伸、江上直也、坂本幸士、山嵜達也(東京大)
2. 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)
3. 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 紘、木澤 薫、岡崎鈴代、今井貴夫、大崎康宏、土井勝美、猪原秀典、堀井 新
(大阪大、市立吹田市民病院)
4. 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(北里大)、河原克雅(同 生理学)、徳増厚二(北里大)、佐藤亮平(同 生理学)、
落合 敦、岡本牧人(北里大)

第2群 9:40～10:20 座長 柿木章伸

5. ラット両側内耳破壊が5-選択反応時間課題に及ぼす影響
増村千佐子(大阪大、Dept. of Pharmacology&Toxicology, Univ. of Otago Medical School)、
堀井 新、土井勝美、猪原秀典(大阪大)、Yiwen Zheng、Cynthia Darlington、Paul Smith
(Dept. of Pharmacology &Toxicology, Univ. of Otago Medical School)
6. β -lactam系抗生物質による海馬CA1領域虚血性神経細胞死に対する神経保護作用
高安幸弘、高橋克昌、古屋信彦(群馬大)
7. マウス内耳におけるプロスタノイドレセプターの発現
工田昌也、平川勝洋(広島大)
8. マウス内耳におけるエストロゲンレセプター α 、 β 発現への加齢、性別の影響
本橋 玲、工田昌也、清水 顕、許斐氏元、鈴木 衛(東京医大)

第3群 10:20～11:00 座長 伊藤壽一

9. 生後ラット内耳におけるCOCH 一蛋白と遺伝子発現の比較—
新藤 晋、池園哲郎、椎葉恭子、関根久遠、八木聰明(日本医大)
10. 難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築研究
宇佐美真一、工 穰、西尾信哉(信州大)、小川 郁(慶應大)、渡辺行雄(富山大)
11. CREBリン酸化up regulationと前庭神経系
下郡博明、豊田英樹、菅原一真、橋本 誠、山下裕司(山口大)

12. ポリフェノールによる有毛細胞保護の試み
菅原一真、福田裕次郎、橋本 誠、豊田英樹、下郡博明、山下裕司(山口大)

休憩 11:00～11:10

第4群 11:10～11:50 **座長** 山下裕司

13. サブスタンスPによる末梢前庭保護効果の検討
豊田英樹、下郡博明、菅原一真、橋本 誠、山下裕司(山口大)
14. クブラの変性が半規管反応性に及ぼす効果について
飯村陽一、鈴木 衛、大塚康司(東京医大)、稲垣太郎(同 八王子医療センター)、清水重敬(東京医大)、
許斐氏元(国際医療福祉大三田病院)、小川恭生(東京医大)
15. 実験的にみたBPPV頭位治療後の耳石塊の動態について
大塚康司、鈴木 衛、清水重敬(東京医大)、稲垣太郎(同 八王子医療センター)、
許斐氏元(国際医療福祉大三田病院)、飯村陽一、小川恭生(東京医大)
16. 前庭耳石器上皮における水素ガスの活性酸素除去効果
田浦晶子、中川隆之、伊藤壽一(京都大)

第5群 11:50～12:20 **座長** 鈴木 衛

17. 3T-MRIを用いた遅発性内リンパ水腫の画像診断
福岡久邦、工 穰、小口智啓、古舘佐起子、宮川麻衣子、宇佐美真一(信州大)
18. ガドリニウム鼓室内注入MRIによる内リンパ水腫の検出:メニエール病と突発性難聴の比較
堀井 新(市立吹田市民病院)、大崎康宏、北原 紘、今井貴夫、土井勝美(大阪大)、
藤田典彦(同 放射線医学)、猪原秀典(大阪大)
19. 標準的内耳形態画像(内耳テンプレート)の作成
大崎康宏(大阪大)、堀井 新(市立吹田市民病院)、土井勝美、北原 紘、今井貴夫、川島貴之、猪原秀典
(大阪大)

昼食と班員連絡会 12:20～13:20

第6群 13:20～14:10 **座長** 武田憲昭

20. 体性感覚が半規管一眼反射に与える影響の検討
宮本康裕、三上公志、鈴木一輝、肥塚 泉(聖マリアンナ医大)
21. MST野ニューロンにおける視覚-前庭感覚-眼球運動の認知
高橋克昌、高安幸弘、古屋信彦(群馬大)
22. video-oculography (VOG)による視標追跡検査における指標と眼球運動の解析
橋本 誠(山口大)、池田卓生(鼓ヶ浦こども医療福祉センター)、菅原一真、下郡博明、岡崎吉紘、
山下裕司(山口大)
23. アルコール性頭位眼振の3次元主軸解析
関根和教、松田和徳、佐藤 豪、武田憲昭(徳島大)
24. 受動的頭部捻転刺激により誘発される眼振の特性について
扇田秀章(京都大)

第7群 14:10～14:40 座長 池園哲郎

25. 経乳突アプローチでresurfacingを行った上半規管裂隙症候群の1例
土井勝美、今井貴夫、北原 紘、大崎康宏、川島貴之、猪原秀典(大阪大)
26. 内リンパ嚢手術後に生じる低周波数領域の気骨導差の経過
北原 紘、今井貴夫、大崎康宏、川島貴之、土井勝美、猪原秀典、佐藤 崇、堀井 新
(大阪大、大阪警察病院、市立吹田市民病院)
27. メニエール病のPeak Audiogramの検討ー水分摂取療法例の聴力変動を中心にー
落合 敦、長沼英明、徳増厚二、岡本牧人(北里大)

第8群 14:40～15:10 座長 肥塚 泉

28. めまい専門施設におけるメニエール病369名の集計分析
高橋正紘(めまいメニエール病センター)
29. 2009年内リンパ水腫疾患疫学調査結果
將積日出夫、小林美幸、十二町真樹子、坪田雅仁、安村佐都紀、渡辺行雄(富山大)
30. 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、小林美幸、十二町真樹子、坪田雅仁、渡辺行雄(富山大)、武田憲昭(徳島大)

休憩 15:10～15:20

第9群 15:20～15:50 座長 高橋克昌

31. 方向交代性上向性眼振を示す水平半規管型良性発作性頭位めまい症の自然経過
今井貴夫、北原 紘、西池季隆、土井勝美、猪原秀典(大阪大)、堀井 新(吹田市民病院)、
武田憲昭(徳島大)
32. 迷路気腫4症例についての臨床的検討
新藤 晋、池園哲郎、杉崎一樹、松田 帆、八木聰明(日本医大)
33. 急性期のめまいに対するジフェニドールとベタヒスチンの効果:日常生活障害度の改善の評価
松田和徳、関根和教(徳島大)、佐藤 豪(屋島総合病院)、零 治彦(JA高知病院)、
植村哲也(国立病院機構高知病院)、武田憲昭(徳島大)

第10群 15:50～16:30 座長 土井勝美

34. メニエール病の生活指導、有酸素実施上の要点
高橋正紘(めまいメニエール病センター)
35. 浸透圧利尿剤、ステロイド、内リンパ嚢解放術、GM鼓室内注入術の現状と弊害
高橋正紘(めまいメニエール病センター)
36. メニエール病に対する中耳加圧療法の有用性
青木光広、西堀丈純、久世文也、水田啓介、伊藤八次(岐阜大)、宮田英雄(一宮西病院)、
浅井雅幸(中濃厚生病院)
37. 鼓膜マッサージ機によるメニエール病治療(第2報)
渡辺行雄、將積日出夫、十二町真樹子(富山大)

閉会の辞 16:30 渡辺行雄

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
前庭機能異常に関する調査研究班
平成22年度 報告会プログラム
研究代表者 渡辺行雄

日時：平成23年1月日（土） 8:55～16:20
場所：興和ホール（興和株式会社 東京支店 11階）
東京都中央区日本橋本町3-4-14

研究代表者挨拶 8:55～9:00 渡辺行雄

第1群 9:00～9:40 座長 工田昌也

1. ラット球形嚢におけるAQPサブタイプ・V₂-Rの発現について
柿本章伸¹⁾、西村将彦²⁾、江上直也¹⁾、坂本幸士¹⁾、山嵜達也¹⁾
1)東京大、2)高知大
2. 新しいメニエール病のモデル動物における内リンパ水腫の程度について
柿本章伸、江上直也、坂本幸士、山嵜達也(東京大)
3. 実験的Arg-Vasopressin投与動物モデルにおける蝸牛血管条の形態変化
—Vasopressin V2-receptor拮抗薬の影響—
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
4. 内耳におけるmicro RNAの発現
関根久遠¹⁾、池園哲郎¹⁾、木村百合香³⁾、片岡遼平²⁾、椎葉恭子¹⁾、新藤 晋¹⁾、喜多村 健⁴⁾、八木聰明⁵⁾、
大久保公裕¹⁾
1)日本医大、2)総合研究大学院大、3)東京都健康長寿医療センター、4)東京医歯大、
5)千葉・柏リハビリテーション学院

第2群 9:40～10:20 座長 柿本章伸

5. メニエール病における神経内分泌ホルモン動態の検討
青木光広、林 寿光、若岡敬紀、久世文也、水田啓介、伊藤八次(岐阜大)
6. 前庭小脳プルキンエ細胞自発性興奮性電流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
高安幸弘、紫野正人、高橋克昌、古屋信彦(群馬大)
7. 内側前庭神経核ニューロンの一過性虚血に対する耐性
紫野正人、高安幸弘、高橋克昌、古屋信彦(群馬大)
8. アスタキサンチンによる前庭感覚細胞障害の軽減
工田昌也、平川勝洋(広島大)

第3群 10:20～11:00 座長 鈴木 衛

9. ラタノプロストによる内リンパ水腫の軽減
工田昌也、平川勝洋(広島大)
10. 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)
11. FGLM-NH₂+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)

12. 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(東京医大)

休憩 11:00~11:10

第4群 11:10~11:40

座長 山下裕司

13. ファイリングソフトと連動したvideo-oculography (VOG)の開発
橋本 誠¹⁾、菅原一真¹⁾、池田卓生²⁾、下郡博明¹⁾、山下裕司¹⁾
1) 山口大、2) 鼓ヶ浦こども医療福祉センター
14. 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^{1, 2)}、小川恭生²⁾、大塚康司²⁾、清水重敬²⁾、近藤貴仁²⁾、鈴木 衛²⁾
1) 東京医大八王子医療センター、2) 東京医大、
15. バーチャルリアリティが身体安定性に与える影響の増強因子について
岡崎鈴代、西池季隆、宇野敦彦、今井貴夫、前川千絵、猪原秀典(大阪大)、堀井 新(市立吹田市民病院)、
北原 紘(大阪労災病院)、渡辺 洋(産業技術総合研究所)、土井勝美(近畿大)

第5群 11:40~12:10

座長 渡辺行雄

16. メニエール病と突発性難聴の血圧値の検討
加納孝一、長沼英明、落合 敦、徳増厚二、岡本牧人(北里大)
17. メニエール病患者における診断の有効性について、3T-MRI、蝸電図、グリセロールテストの比較検討
福岡久邦、工 穰、宮川麻衣子、塚田景大、小口智啓、宇佐美真一(信州大)
18. 眼振ベクトル解析による検討
田浦晶子¹⁾、荻野枝里子¹⁾、扇田秀章²⁾、船曳和雄³⁾、伊藤壽一¹⁾
1) 京都市大、2) 京都通信病院、3) 大阪バイオサイエンス研究所

昼食と班員連絡会 12:10~13:40

第6群 13:40~14:10

座長 伊藤壽一

19. 2010年内リンパ水腫疾患疫学調査結果
將積日出夫、十二町真樹子、上田直子、坪田雅仁、渡辺行雄(富山大)
20. メニエール病の新しい疾患概念
高橋正紘(めまいメニエール病センター)
21. 難治性内耳疾患の遺伝子バンクプロジェクトの現況
福岡久邦、西尾信哉、鬼頭良輔、小口智啓、宇佐美真一(信州大)、渡辺行雄(富山大)

第7群 14:10~14:40

座長 池園哲郎

22. Square Drawing Testのコンピュータ化について
扇田秀章(京都通信病院)、船曳和雄(大阪バイオサイエンス研究所)、田浦晶子、荻野枝里子、清水享子、
細見佳子、伊藤壽一(京都市大)
23. 末梢前庭性疾患におけるComputerized Dynamic Posturography
落合 敦、長沼英明、徳増厚二、岡本牧人(北里大)
24. 体性感覚入力の前庭一眼反射に及ぼす影響について
北島明美、肥塚 泉(聖マリアンナ医大)

第8群 14:40～15:10

座長 高橋克昌

25. 良性発作性頭位めまい症と睡眠習慣
武田憲昭、佐藤 豪、関根和教、松田和徳(徳島大)
26. 真の前半規管型良性発作性頭位めまい症と偽前半規管型良性発作性頭位めまい症との鑑別
今井貴夫、宇野敦彦、猪原秀典(大阪大)、土井勝美(近畿大)
27. メニエール病非定型例(前庭型)の鑑別診断
武田憲昭、佐藤 豪、関根和教、松田和徳(徳島大)

休憩 15:10～15:20

第9群 15:20～15:50

座長 土井勝美

28. 文献検索からみたメニエール病研究の問題点と展望
高橋正紘(めまいメニエール病センター)
29. 抗うつ剤と前庭神経系
下郡博明、豊田英樹、菅原一真、橋本 誠、山下裕司(山口大)
30. 生活改善と有酸素運動によるメニエール病の治療—最新報告
高橋正紘(めまいメニエール病センター)

第10群 15:50～16:30

座長 武田憲昭

31. メニエール病に対する水分摂取療法における飲水方法の検討
小田原名歩、岩下裕香里、高田智子(北里大病院 看護部)、長沼英明、落合 敦、岡本牧人(北里大)、八田京子(北里大東病院 看護部)
32. メニエール病、遅発性内リンパ水腫難治例に対するゲンタマイシン鼓室内注入療法の検討
根岸美帆、小川恭生、野本剛輝、清水重敬、稲垣太郎、大塚康司、近藤貴仁、鈴木 衛(東京医大)
33. 難治性内リンパ水腫疾患に対するMeniettによる中耳加圧療法の長期成績
將積日出夫、渡辺行雄(富山大)、峯田周幸(浜松医大)、青木光広(岐阜大)、坪田雅仁(上越総合病院)、渡辺一道(新潟済生会第二病院)、五島史行(日野市立病院)、重野浩一郎(重野耳鼻科)
34. 難治性メニエール病、遅発性内リンパ水腫に対する経鼓膜的中耳加圧治療の成績
十二町真樹子、渡辺行雄、將積日出夫、浅井正嗣、安村佐都紀、藤坂実千郎(富山大)

閉会の辞 16:30

渡辺行雄

Ⅲ. 總 合 研 究 報 告

研究要旨

1. メニエール病診断基準の改訂

1974年に作成されたメニエール病診断の手引を改訂し、メニエール病診断基準を作成した。メニエール病の病態を内リンパ水腫と明記し、メニエール病確実例、メニエール病非定型例(蝸牛型)、メニエール病非定型例(前庭型)を定義して診断にあたっての注意事項を付記した。

2. メニエール病診療ガイドラインの作成

メニエール病の基本概念、症状、検査、治療、関連疾患との関係、疫学、歴史的経過と基礎的研究の各分野と、治療に関する論文抄録集を含め83ページに亘るメニエール病診療ガイドライン作成作業が完了、平成23年3月に発刊される。

3. メニエール病、遅発性内リンパ水腫に関する疫学および臨床的調査研究

メニエール病の有病率、年齢構成、性差等に関する調査研究が行われた。平成20年～22年の調査では、メニエール病有病率は48.3～52.7/10万人、性差は例年と同様女性優位、また、発症年齢の高齢化傾向が確認され、これに関するストレス関連の調査が行われた。

さらに遅発性内リンパ水腫に関する調査を行い、これまで例のない多数症例(198例)が集計された。解析結果からは、突発性難聴とムンプス難聴では本症の発症機転が類似していること、これらの疾患と原因不明の若年性一側聾では本症発症に関与する機序が異なる可能性を示唆するものであった。

4. メニエール病のモデル動物に関する研究

メニエール病動物モデルとして、従来の内リンパ管・囊の閉塞に加えて、抗利尿ホルモン、アドレナリンなどを負荷することにより、より高度の内リンパ水腫とヒトのメニエール病の特徴である前庭障害(体平衡障害、眼振)を示すモデル動物を作成した。

5. 内耳における水代謝、抗利尿ホルモンに関する研究

内耳の水代謝に関連して、バゾプレッシン、抗利尿ホルモンと脱水負荷、抗利尿ホルモン受容体 V_2 -R、AQP2遺伝子に関する研究を行った。

6. 内耳組織に関する研究

内耳におけるTRPチャネルとプロスタノイドレセプターの局在、エストロゲン受容体の前庭器内分布様式、内耳の神経内分泌ホルモンの動態、内耳におけるタイトジャンクションの形態と構成分子、内耳におけるマイクロRNAに関する研究を行った。

7. メニエール病および内耳障害に関する基礎的研究

メニエール病の側頭骨標本から、内リンパ管閉塞、蝸牛管瘻孔などの微細病変を研究した。また、前庭のクプラ、耳石器の障害実験から温度刺激検査CPや浮遊耳石置換法後の安静など臨床的事項に関連する情報が得られた。

8. 内耳障害に対する保護、治療、組織再生に関する基礎的研究

アスタキサンチン、抗うつ薬、テプレノン、SSSR、水素ガスなどの各種薬剤の前庭障害軽減、保護に関する研究を行った。また、ドラッグデリバリーシステムを用いた前庭有毛細胞再生戦略に関する研究が行われた。

9. その他の基礎的研究

その他、外リンパに関連したCOCH遺伝子に関する研究、視覚・体性感覚と前庭覚のに関連した中枢性統合に関する研究が行われた。

10. 内リンパ水腫の画像診断に関する研究

ガドリニウム鼓室内注入による3T-MRIによる内リンパ水腫の画像診断に関する研究が行われ、水腫の計量的評価による左右比較、遅発性内リンパ水腫の診断、グリセロール検査、蝸電図検査との陽性率の差異が示された。

11. 平衡機能、前庭機能評価、前庭障害の病態に関する生理的、臨床的研究

視覚と前庭覚の相互関与、頸部捻転刺激による眼振反応、眼振緩徐相と急速相のベクトル分析、コンピュータによるSquare Drawing Testの記録・解析、音響性瞳孔反応による前庭自律神経反射、自覚的垂直位(SVV)と腹臥位頭位眼振検査、眼球運動の三次元主軸解析法、体性感覚が前庭—眼反射に及ぼす影響、などメニエール病、前庭障害の評価に必要な生理的反応と臨床検査、治療への応用に関する種々の研究が行われた。

また、前庭障害の病態に関連してメニエール病非定型例(前庭型)と鑑別を要する疾患、良性発作性頭位めまい症(BPPV)の発症と就寝頭位との関連が検討された。

12. メニエール病、前庭障害に対する治療についての研究

末梢性めまいにおけるジフェニドールとベタヒスチンの効果、メニエール病に対する水分摂取療法、メニエール病に対する新たな概念の治療としての生活指導と有酸素運動、メニエール病に対するイソソルビド(IS0)と漢方治療の併用効果、難治性メニエール病、遅発性内リンパ水腫に対する経鼓膜的中耳加圧治療、メニエール病に対すゲンタマイシン鼓室内注入療法の有用性の検討、などのメニエール病に対する新治療の提案、従来治療の再評価が行われ、治療に関する研究の進展がみられた。

13. 難治性内耳疾患の遺伝子バンクプロジェクトによるメニエール病遺伝子解析

メニエール病、遅発性内リンパ水腫、良性発作性頭位めまい症など各種の難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築がスタートし、遺伝子解析を開始した。本研究は今後も継続される。

研究分担者

池園哲郎	日本医科大学	准教授
伊藤壽一	京都大学	教授
柿木章伸	東京大学	講師
肥塚 泉	聖マリアンナ医科大学	教授
鈴木 衛	東京医科大学	教授
高橋克昌	群馬大学	講師
工田昌也	広島大学	講師
武田憲昭	徳島大学	教授
土井勝美	近畿大学	教授
山下裕司	山口大学	教授

研究協力者

青木光広	岐阜大学	講師
宇佐美真一	信州大学	教授
高橋正紘	横浜中央クリニック・めまい メニエール病センター長	
長沼英明	北里大学	講師

以下の研究報告で()内は当該研究の担当者である。この総合報告は概要であり、詳細は各研究者の報告書を参照していただきたい。

<メニエール病診断基準改訂と診療ガイドライン作成>

1. メニエール病診断基準の改訂

1974年に作成されたメニエール病診断の手引を改訂し、新たな診断基準を作成した。メニエール病の病態を内リンパ水腫と明記し、メニエール病確実例、メニエール病非定型例(蝸牛型)、メニエール病非定型例(前庭型)を定義して診断にあたっての注意事項を付記した。

2. メニエール病診療ガイドラインの作成

A. 目的

メニエール病診療の普遍化と標準化を図るために、メニエール病診療ガイドラインを作成した。

B. 方法

ガイドラインとして必要な項目について、研究班において執筆、班全体でレビューした。各種疾患の診療ガイドラインが作成された当初は、記載事項のエビデンスの存在が重視されていた。しかし、メニエール病では二重盲検の治験などのエビデンスによる研究は多く

はない。したがって現時点での最高レベルの研究成果を涉猟し、これらを十分に吟味して推奨される診療に関する情報を提供することとした。また、耳鼻咽喉科以外の内科、神経内科、脳神経外科などメニエール病患者を取り扱う可能性がある各科の医師が理解しやすい内容となるように配慮した。

C. 結果

メニエール病の診断基準、基本概念、症状、検査、治療、関連疾患との関係と鑑別診断、重症度判定、メニエール病に関連した耳鼻咽喉科用語解説、疫学的特徴、歴史的経過と基礎的研究、の各分野と治療に関する論文抄録集を含め83ページに亘るメニエール病診療ガイドライン作成作業が完了、2011年3月に発行される。

D. E. 考察・結論

メニエール病診療ガイドラインが作成された。本ガイドラインのように、メニエール病の基礎的、臨床的、疫学的諸事項を網羅したガイドラインは、欧米においても例をみない成果と考えられる。

<メニエール病の疫学的研究>

3. メニエール病、遅発性内リンパ水腫に関する疫学および臨床的調査研究（渡辺行雄）

A. 目的

- 1) メニエール病の有病率、罹患率、性差など基本的疫学情報の経年的変化を検定する。
- 2) 高齢者メニエール病の疫学的特徴を検討する。
- 3) 遅発性内リンパ水腫の疫学的、臨床的特徴を多施設、多数症例において抽出する。

B. 方法

- 1) 受診圏の限定された新潟県西頸城地区、佐渡地区において受診患者数を中心とした調査を施行した。また、研究班所属施設において、発症年齢性別調査を行った。これら調査は定点観測的にメニエール病疫学的動向の経年的調査を継続して行うものである。
- 2) 研究班所属施設を中心にメニエール病のストレスを重点とした調査を年齢構成別に行い、高齢者(60歳以上)と非高齢者(60歳未満)に分けて特徴を比較した。
- 3) 遅発性内リンパ水腫は症例数が少ない疾患である。今回、多数症例における疫学、臨床的特徴を明らかにするために、1998、2001および2006から2008年にかけての5回にわたる

研究班所属施設を対象とした調査で集計された198例の患者について、先行する高度感音難聴の原因と発症までの期間、発症年齢などを中心とした解析を行った。

C. 結果

1) 平成20年～22年の西頸城地区調査では、メニエール病有病率は48.3～52.7/10万人、罹患率は14.2/10万人(平成22年)、佐渡市では各々34.5～55.5、6.9と算出された。佐渡地区では対症症例が少ないので異同の幅が大きいが、両地区で概ね類似の結果であった。また、研究班所属施設調査では、メニエール病発症年齢で、60才以上の高齢新規発症患者は全体の21.6%を占めていた。高齢発症患者の割合はここ数年の調査で概ね20～30%を示しており、いずれも昭和50～51年調査時の6.5%を大きく上回っていた。

2) メニエール病発症の高齢化傾向について、ストレスアンケート調査が124例のメニエール病確実例に対して施行した。(高齢者65、非高齢者59例で、勤労者の割合は高齢者24例(36.9%)、非高齢者49例(83.1%)であった。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非高齢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、非高齢者群では自分の病気、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、タイプA行動特性、自己抑制因子、ストレス源のいずれも高齢者群で非高齢者群よりも頻度が低い傾向がみられたが、統計学的有意差を認めなかった。逃避因子の頻度は高齢者群(27.7%)と非高齢者群(30.5%)でほぼ同一であった。

3) 前述の調査により198例のDEH症例が集計され、結果は以下のように要約される。a) 同側型DEHと対側型DEHはほぼ同数、b) 同側型、対側型ともに、先行する高度難聴の原因は、原因不明の若年性一側聾が最多、原因が明らかなものでは突発性難聴とムンプス難聴が多数、c) 高度難聴からDEH発症までの期間は、若年性一側聾で有意に長く、突発性難聴とムンプス難聴では差を認めない。

D. E. 考察・結論

1) 受診圏の特定された地区のメニエール病有病率調査により、新潟県西頸城地区では前回調査(45/10万人)よりも高値の有病率

(52.7/10万人)が推定され、調査開始以来一貫して増加傾向が続いていた。また、佐渡地区の調査でも類似の結果が得られ、調査結果の信頼性を示す結果であった。この数値を全国に当てはめると本邦における患者数は約4.5～6.5万人と推定できる。2) 高齢発症メニエール病の疫学的特徴をストレスとの関連で調査した。今次調査では明確な結論を見いだすことができなかったが、今後、調査調査項目等の再検討により調査を継続する必要があると考えられた。

3) これまで世界的にも例のない多数症例で、遅発性内リンパ水腫の疫学的、臨床的特徴が明らかとなった。解析結果からは、突発性難聴とムンプス難聴では本症の発症機転が類似していること、これらの疾患と原因不明の若年性一側聾では本症発症に関与する機序が異なる可能性を示唆するものであった。

4. 高齢者メニエール病の検討 (武田憲昭)

A. 目的

メニエール病は、発症年齢の高齢化が報告されている。メニエール病患者のうち65歳以上で新規発症した患者を対象に、メニエール病患者の発症誘因・聴力予後を中心に検討を行った。

B. 方法

65歳以上で新規発症したメニエール病確実例のうち、6か月以上経過を迫えた20例を対象とした。男性4例、女性16例、一側性メニエール病13例、両側メニエール病7例、平均観察期間は41か月(8-95か月)、平均発症年齢は71歳(65-80歳)であった。

C. 結果

高齢発症のメニエール病患者における発症誘因として、自己の健康喪失への不安感や家族の介護や看病による疲労を訴える症例が多くみられ、性格的に神経質で、几帳面な症例が多くみられた。

D. E. 考察・結論

高齢発症メニエール病について、発症誘因、聴力経過を中心に検討した。発症誘因として親族の看病や介護、健康の喪失に対する不安、孤独など高齢者に特有の悩みが多いことが明らかとなった。

<メニエール病のモデル動物に関する研究>

5. メニエール病の新しいモデル動物作成と

内リンパ水腫軽減薬剤に関する研究(工田昌也)

A. 目的

メニエール病モデル動物を作成した。また、この動物に内リンパ水腫軽減薬剤を使用し効果を確認した。

B. 方法

ブライエル反射正常のマウスを使用、下記2方法によりモデル動物を作成した。

- 1) Aモデル動物: 大腸菌由来リポポリサッカライド(LPS)を経鼓膜的投与、アルドステロンを腹腔内に5日間連日投与した。薬剤の投与終了1日後にエピネフリン(EPN)またはソジウムニトロプルシド(SNP)を経鼓膜的に投与した。
- 2) Vモデル動物: バゾプレッシン(VP)を1日1回、5日間連日皮下投与した群、LPSを経鼓膜的に1日1回、VPを1日1回、5日間連日皮下投与した群、この群の薬剤最終投与終了1日後にEPNを経鼓膜的に投与した3群における内リンパ水腫の状況と体平衡障害、眼振を観察した。
- 3) Vモデル動物にラタノプロストを投与し、内リンパ水腫の軽減効果を確かめた。

C. 結果

- 1) Aモデル動物: EPN投与群では投与側への偏倚傾向、投与側と反対に向かう眼振が認められたが、SNP投与群ではこのような変化は認められなかった。組織的に蝸牛上方回転でより強い内リンパ水腫の発現を認めた。EPN投与群では、血管条の細胞間隙の拡大、空胞形成、ライスネル膜(LIS)の著明な雛壁形成が認められた。SNP投与群では蝸牛、前庭器、内リンパ囊のこのような変化は殆ど認められなかった。
- 2) Vモデル動物: a) VP投与群: 蝸牛に内リンパ水腫発現、ライスネル膜のfolding、半規管内リンパ腔拡大、リンパ囊内リンパ腔拡大、上皮細胞の丈の低下がみられ、LISは縮小していた。b) LPS+VP投与群: 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も認められた。卵形囊、球形囊、半規管で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。c) LPS+VP+EPN投与群: 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。半規管、内リンパ囊で内リンパ腔の拡大を認めた。この動物はEPN投与後5分位よりEPN投与反対側への偏

倚傾向、同側に向かう眼振が認められ、EPN投与後20分位より偏倚方向、眼振方向が反転した。

3) VP投与と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ず、内リンパ囊の内リンパ腔の大きさは正常であった。

D. E: 考察・結論

従来報告されているメニエール病リンパ水腫モデルでは内リンパ水腫は発現するが、めまい発作は殆ど出現しない。

今回開発したAモデルではEPN投与により一過性の平衡機能異常が生じ、Vモデルではメニエール病の特徴である刺激性眼振と麻痺性眼振の再現が可能となった。また、ラタノプロストによるVPによる内リンパ水腫モデルでの水腫軽減効果が確認された。本剤は、緑内障の治療に広く用いられている薬剤で、内耳においても同様の効果が期待され、本剤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。

6. メニエール病発症機序—前庭機能障害をきたすモデル動物の作成— (柿本章伸)

A. 目的

抗利尿ホルモンを負荷して前庭機能障害が発生する内リンパ水腫動物の作成を目的とした。

B. 方法

有色モルモットを使用し、以下の5群について組織学的変化と前庭機能(眼振、体平衡障害)を評価した。A群(手術群):リンパ管・囊閉塞術を施行後1週飼育、B群(デスマプレッシン群):抗利尿ホルモンV2作動薬デスマプレッシンを皮下注、C群(手術(1W後)+デスマプレッシン群):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を皮下注、D群(手術(4W)+デスマプレッシン群)、コントロール群:生食を皮下注。

C. 結果

コントロール以外の全群で内リンパ水腫の発生が確認され、A, B群では軽度、C群では中等度、D群では高度の内リンパ水腫を示した動物が多数であった。C, Dの全例で自発眼振が観察され、体平衡障害は刺激障害がC, D群の約半数、麻痺性障害がC, D群の一例以外の全てで観察された。

D. E. 考察・結論

近年、メニエール病の病因にバズプレッシンが深く関与していることが報告されている。今回、新しい内リンパ水腫モデル動物作成を試みた。デスマプレッシン単独投与では大きな水腫は形成されず、内リンパ管・囊閉塞後にデスマプレッシンを投与することにより、大きな水腫が形成され、眼振、体平衡障害の前庭障害も確認された。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すると考えられた。

<内耳における水代謝、抗利尿ホルモンに関する研究>

7. 抗利尿ホルモンと脱水負荷による蝸牛血管条変化(長沼英明)

A. 目的

メニエール病に対する水分摂取療法の理論的根拠として抗利尿ホルモンと脱水負荷を組み合わせた動物の蝸牛血管条変化を検討した。

B. 方法

24時間の完全飲水制限後、Arg-Vasopressin (AVP)を腹腔内に投与、対照群(生食、AVP単独投与)との蝸牛血管条変化を比較した。

C. 結果

血管条における中間細胞や周皮細胞の細胞内浮腫と考えられる液胞面積は、AVP投与群で増加するが、脱水後AVP投与群においてはこれよりさらに有意の増加を示した。

D. E. 考察・結論

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の増加と脱水負荷による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発生していることを意味し、水分摂取療法の理論的根拠を示す可能性が示唆された。

8. メニエール病内リンパ囊における水代謝関連分子 (土井勝美)

A. 目的

難治性メニエール病と診断され、内リンパ囊手術を施行した症例に関して、内リンパ囊組織を採取し、抗利尿ホルモン受容体であるV2Rおよび水チャネルの一つであるAQP2の遺伝子発現を検索した。また、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