

cyclic AMP活性を検索した。

## B. 方法

内リンパ水腫開放手術中に得られた内リンパ囊組織からtotal RNAを抽出し、V2RおよびAQP2遺伝子のプライマーを用いた定量PCR法により、内リンパ囊組織におけるV2RおよびAQP2の遺伝子発現量を測定した。対照遺伝子として、housekeeping geneである $\beta$ 2-マイクロ・グロブリンを用いた。また、内リンパ囊組織におけるcyclic AMP活性を検索した。対照群は聴神経腫瘍患者の内リンパ囊とした。

## C. 結果

メニエール病の内リンパ囊では、V2RおよびAQP2遺伝子の発現量が対照群に比して有意に上昇した。また内リンパ囊におけるV2RとAQP2の遺伝子発現量の間、有意な正の相関を認めた。さらに、cyclic AMP活性は基礎的に有意に上昇しており、抗利尿ホルモン刺激に対する反応性も有意に上昇していた。

## D. E. 考察・結論

内リンパ囊にV2RおよびAQP2遺伝子の過剰発現、cyclic AMP活性の上昇がメニエール病の発症の基礎的背景として重要であり、ストレスの非常に多い生活環境下で血中抗利尿ホルモン上昇を来した際、メニエール病を発症する可能性が示唆された。

## 9. メニエール病における血漿AVPの研究(青木光広)

### A. 目的

メニエール病の予後と血漿アルギニン・バゾプレッシン(AVP)濃度の関連を検討した。

### B. 方法

めまい発作期と間歇期において血漿AVP、血漿浸透圧、血漿Na濃度を測定し、最短2年間の観察期間でめまい係数、聴力推移を評価した。

### C. 結果

メニエール病群発作期における血漿AVPは、メニエール病以外の末梢性めまい症例のめまい期に比べて有意に高値を示した。メニエール病間歇期の血漿AVP値は末梢性めまい発作期と有意差を認めなかった。メニエール病めまい発作期の血漿AVPが高値の症例では、観察期間中(2年間)に、1, 2kHzにおける有意の閾値上昇を認めた。また、めまい発作期の血漿AVPが高い症例で保存的治療に抵抗性を示す傾向が認められた。

## D. E. 考察・結論

メニエール病の予後とAVP濃度の関連性を検討した。AVPの上昇が内リンパ水腫形成を促進させ、長期的予後に影響している可能性を示した。

## <内耳組織に関する研究>

## 10. 内耳におけるTRPチャンネルとプロスタノイドレセプターの局在(工田昌也)

### A. 目的

内耳におけるTRPチャンネルとプロスタノイドレセプターの局在を機能と病態との関連で検討した。

### B. 方法

プライエル反射正常、8週齢のCBA/Jマウスを使用し、各種TRP抗体および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。

### C. 結果

- 1) TRP: 蝸牛、前庭器の各所でTRPV、TRPM、TRPA、TPRC、TRPML、TRPPが確認された。
- 2) プロスタノイドレセプター (PR): 蝸牛前庭の各所でEP1、EP2、EP3、EP4、FP、IP、TP、COX1、COX2が確認された。  
(上記結果の詳細は報告者の記載を参照していただきたい。)

## D. E. 考察・結論

- 1) TRPチャンネルの局在: 今回の検討で、内耳には殆ど全てのTRPチャンネルが発現しており、それぞれ様々な機能に関連していることが推察された。
- 2) プロスタノイドレセプター(PR)の局在: 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。

## 11. エストロゲン受容体の前庭器内分布様式(鈴木 衛)

### A. 目的

内耳におけるエストロゲン受容体(ER)  $\alpha$ 、 $\beta$ の発現と性別や加齢による変化を明らかにする。

### B. 方法

8週齢のCBAマウス雄雌と24か月齢のマウス

雄雌を使用し、免疫化学染色にて、蝸牛、前庭有毛細胞、前庭暗細胞、前庭神経節などの蛍光強度を若年マウスと高齢マウスの雄雌で比較した。

### C. 結果

ER $\alpha$ 、 $\beta$ は前庭神経節、前庭暗細胞、内リンパ囊の核に発現を認めた。ER $\alpha$ では雌の若年マウスで非常に強く染まり、高齢マウスではすべての染色エストロゲン受容体の前庭器内分布が減少していた。

### D. E. 考察・結論

高齢マウスにおけるエストロゲン受容体の減少は、更年期で急速にエストロゲンが減少し特にER $\alpha$ の減少が耳石の代謝障害を引き起こし、BPPVなどのめまいが増加する原因の1つと考えられた。

## 12. 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)

### A. 目的

メニエール病ではめまいの制御はある程度可能であるのに対し、聴力予後は必ずしも良好ではない。メニエール病症例における神経内分泌ホルモンと聴力レベルの関連性を検討した。

### B. 方法

メニエール病確実例20名と耳鳴を伴う一側感音難聴症例21名(耳鳴症群)を対象に、コルチゾール、バズプレッシン、アルドステロン、プロラクチン、エストラジオール、テストステロン、ジヒドロエピアンドロステロンサルフェートを計測、両群の難聴の程度、耳鳴の大きさとの関連を評価した。これらの計測と臨床評価は、初回と12ヶ月後に行った。

### C. 結果

メニエール病群では12ヶ月後に高音部とくに2kHzの有意な聴力レベル悪化を認めた。一方、耳鳴症群では変化はみられなかった。メニエール病群では初回、12ヶ月後ともにコルチゾール値と高音部聴力レベルの間に有意な正の相関がみられた。耳鳴症群ではこれらの相関はみられなかった。なお、その他のホルモン値と聴力レベルの間に有意な差は見られなかった。

### D. E. 考察・結論

コルチゾールが、メニエール病における聴力予後、とくに高音部の聴力予後に影響を及ぼす可能性が示唆された。慢性ストレス症例

やうつ病症例ではコルチゾールが高いことが知られている。今回の結果は、メニエール病の難聴増悪に関係するストレスが、具体的なホルモンレベルに影響を及ぼすことを示唆した点で注目される。

## 13. 内耳におけるタイトジャンクションの形態と構成分子(土井勝美)

### A. 目的

内耳の微細構造には、タイトジャンクションが深く関与していると考えられる。内耳におけるタイトジャンクションの形態とその構成分子について検討した。

### B. 方法

マウス内耳の外有毛細胞を凍結切断法にてタイトジャンクションの構造を観察した。

### C. 結果

有毛細胞におけるタイトジャンクションは、Apical側ではparallel strand patternが形成され、その下部ではbranching strand patternを構成していた。また、3細胞が接着する部分においては、垂直方向のstraightなstrand patternが見られた。蝸牛においても前庭においてもclaudin 14の発現は、有毛細胞の周囲のみでparallel strand patternを示していたapical側に局限していた。

### D. E. 考察・結論

蝸牛および前庭の感覚細胞でのタイトジャンクションは、いくつかの異なる構成分子による数種類のサブドメインから形成されている。これらのコンビネーションにより感覚細胞周囲の緻密な構造が形成されバリアーとしての役割を果たしており、water homeostasisが保たれていると思われた。

## 14. 内耳におけるマイクロRNAに関する研究(池園哲郎)

### A. 目的

マイクロRNA(miRNA)は小さな非翻訳RNAで、発生、分化制御、腫瘍発生、ウイルス感染など様々な生命活動にかかわることが明らかになってきている。これまでヒト内耳でのmiRNAについての報告は極めて少ない。高齢者剖検例の内耳組織を用いてmiRNA arrayによる、ヒト内耳miRNA発現の網羅的解析を行った。

### B. 方法

60歳以上の高齢者9例の剖検時に側頭骨を切り出しその内耳組織から抽出したtotal

RNAを用いた。5例は75歳未満の高齢者、4例は90歳以上の超高齢者であった。Applied Biosystems 7900HTによるリアルタイムPCRを行い、SDS v2.3、RQ managerにて解析した。これらの解析結果をt-statistic ( $p < 0.05$ ) かつ FC ( $\geq 2$ )、SAM ( $p < 0.05$ )、Rank products (FDR  $< 0.1$ ) の3種の解析法を用いて、高齢者・超高齢者間、男女間の比較を行った。

### C. 結果

アレイで解析できるmiRNA713種のうち最少で191種、最多で227種の発現を認めた。75歳未満の高齢者と90歳以上の超高齢者で比較したところ、hsa-miR-30b、hsa-miR-374aの2つのmiRNAが高齢者群で超高齢者群に比して発現量が増加していた。男女で比較したところ、hsa-miR-183、hsa-miR-135a、hsa-miR-338-3pが男性で増加、hsa-let-7g、hsa-miR-532-3p、hsa-miR-28-3pが女性で増加していた。また、DFNA50の原因遺伝子であり、内耳有毛細胞の機能維持に重要とされるmiR-96は一部で発現の低下を認めた。

### D. E. 考察・結論

内耳性難聴の病因遺伝子、COCH遺伝子に関する分子生物学的研究を進めた。これまでほとんど研究されていない内耳miRNAについては、メニエール病を含む内耳疾患への関与の可能性があり、本研究結果は、メニエール病臨床の実際に役立つことが期待される。

## <メニエール病および内耳障害に関する基礎的研究>

### 15. メニエール病の側頭骨病理(鈴木 衛)

#### A. 目的

内リンパ水腫の原因となる膜迷路の閉塞部位や瘻孔をヒト側頭骨病理標本で検討した。

#### B. 方法

正常例とメニエール病の側頭骨病理標本の内リンパ管、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。

#### C. 結果

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きわめて多かった。

#### D. E. 考察・結論

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。

### 16. 前庭器の感覚器障害に関する研究(鈴木 衛)

#### A. 目的

1) クプラの変化による前庭器病態: 半規管の感覚細胞を刺激する付属器としてのクプラ、耳石の形態異常による前庭障害の病態を明らかにする。

2) クプラ・耳石の形態変化による前庭病変: 感覚細胞を刺激する付属器としてのクプラや耳石の形態異常による前庭障害の病態を明らかにする。これに関連してBPPVに対する頭位治療後の体位抑制の必要性の有無を摘出卵形囊斑で検証する。

3) 内リンパ水腫の原因と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。

#### B. 方法

1) ウシガエル外リンパ腔にGMを注入、3日、1週、2週後にクプラと後半規管感覚細胞の変化を観察した。クプラの障害程度と感覚細胞の障害程度をそれぞれ4段階に分け比較した。

2) ウシガエルの後半規管を摘出、膨大部の卵形囊側からクプラを摘出した。摘出したクプラを水平方向に半切し、半分を膨大部稜上に再挿入した。クプラの半切を行わずそのまま再挿入したものをコントロール群とした。また、頭位治療後の耳石の安定性を調べるために卵形囊斑上に耳石塊を置き、その移動性を観察した。

3) ウシガエル膜迷路を針で穿破して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とクプラの変化とを比較検討した。

#### C. 結果:

1) GM処置によるクプラの主な変化は、頂部(膨大部頂部側)を含む辺縁からの収縮であった。クプラの変化は処置後の時間に依存し、処置後14日後ではクプラと感覚上皮障害がともにGrade 3以上に障害されたものが増え、また、クプラと感覚上皮の障害が解離した例もあった。

2) クプラを半切した群では5秒間刺激での反応量は1秒刺激の約79%に減少しが、反応持続時間は延長した。クプラ半切群での1秒刺激で

は、反応量はコントロールとほぼ等しかったが、持続時間は著明に短縮した。また、耳石安定性の実験では、正常卵形囊斑では耳石塊を置いた直後に、耳石部分剥離卵形囊斑では3分後、耳石全剥離卵形囊斑では5分後に固定した。

3) 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。3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。

#### D. E. 考察・結論

1) GM内耳内投与後、クプラは辺縁から縮小した。感覚細胞の障害が軽度にもかかわらずクプラの変化が高度など、両者の障害度が相関しない例があった。クプラの形態的变化がメニエール病やBPPVの病態・臨床像を複雑にする可能性が示唆された。

2) クプラが収縮すると、立ち上がりの遅い刺激に対する半規管反応性が低下することが判った。このような形態的变化がメニエール病やBPPVの病態・臨床像を複雑にする可能性が示唆された。また、半規管感覚細胞が正常でもカロリック反応が低下する可能性が示唆された。また、今回の実験結果で5分以内に卵形囊斑上の遊離耳石塊は固定することから、耳石置換法後の長時間の姿勢保持は原則として不要と考えられた。

3) 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病態が起こる。これによって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。

#### <内耳障害に対する保護、治療、組織再生に関する基礎的研究>

### 17. アスタキサンチンの前庭感覚細胞障害軽減作用(工田昌也)

#### A. 目的

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(AST)の作用をフリーラジカルの観点から検討した。

#### B. 方法

有色モルモットを使用、摘出卵形囊、半規

管ならびに単離有毛細胞にゲンタマイシン(GM)の負荷によるNO、ROSの産生を検討した。次に、ASTによるNO、ROSの産生の抑制能を検討した。さらに、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検討した。

#### C. 結果

GM刺激による前庭感覚細胞でのNO、ROSの産生はASTにより有意に抑制された。GMによる前庭感覚細胞の生存率の低下は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。

#### D. E. 考察・結論

ASTにフリーラジカルの産生を抑制する作用があり、結果として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。

### 18. 抗うつ薬の前庭神経系、末梢前庭障害に及ぼす影響(山下裕司)

#### A. 目的

1) 抗うつ薬ロリプラム局所投与が前庭神経系に与える影響を前庭神経系の形態、前庭神経節細胞でのCREBリン酸化誘導の有無を指標に検討した。

2) 同アミトリプチリン全身投与が一側末梢前庭障害に及ぼす影響を検討した。

#### B. 方法

1) ハートレイ系白色モルモット雄の正円窓下に小孔を作成し、浸透圧ポンプからカテーテルを留置した。ロリプラムは術後12時間から内耳に投与されるようにした。術前と、ロリプラム注入後経時的に振子様回転刺激によるVORの観察を行った。膜迷路を採取、外側半器官膨大部、卵形囊の形態学的変化を観察した。また、前庭神経節を摘出後、p-CREBを免疫染色した。

2) モルモット一側中耳腔にクロロホルムを注入して前庭障害を作成した。アミトリプチリン、あるいは生食を1週間連日腹腔内投与し、障害前、障害後1ヶ月での前庭機能をVORで評価した。

### C. 結果

1) ロリプラム投与により、外側半規官膨大部、卵形囊には明らかな組織学的変化を認めなかった。同剤注入後36時間の時点で投与側のVOR gainは低下する傾向を認めた。同剤注入後12時間では、両側前庭神経節細胞にp-CREB陽性所見を認め、これは36時間後でも同様であった。しかし、36時間後には前庭神経節細胞に空胞用の変化を認めた。

2) アミトリプチリン投与群では、障害後1ヶ月の時点でのVOR gainが回復傾向にあった。

### D. E. 考察・結論

1) 全身投与には用いにくい副作用があるロリプラムは、内耳局所投与では末梢前庭器の形態に大きな変化をきたさなかった。また、ロリプラムの内耳局所投与は、前庭神経節細胞でのCREB up regulationを誘導したが、VORゲイン低下を示したことから、前庭機能、前庭神経節の形態面で何らかのダメージを与える可能性も示唆された。

2) アミトリプチリン全身投与が末梢前庭障害後の機能回復を促進し、抗うつ剤はCREBの活性化をきたすことで細胞新生に寄与するといわれており、これらと同様の機序が前庭神経系に影響を及ぼした可能性が考えられた。

## 19. 前庭障害に対する保護効果に関する研究(山下裕司)

### A. 目的

1) 熱ショック応答を誘導するテプレノンの経口投与が、前庭感覚細胞を障害から保護することができるかを検討した。

2) アミノグリコシドによる前庭有毛細胞障害に対するResveratrol、IGF-1由来のペプチドSSSRの保護効果について検討した。

3) AMPAによる末梢前庭障害に対するサブスタンスP、サブスタンスP由来ペプチドFGLM-NH<sub>2</sub>とIGF-1由来のペプチドSSSR混合液局所投与の保護効果について検討した。

### B. 方法

1) CBA/Nマウスを4週間テプレノン0.5%を含む飼料で飼育、コントロール群は通常の飼料で飼育した。これらについてHsp70の発現、感覚細胞の保護効果について検討した。

2) CBA/Nマウスを用い、コントロール群、ネオマイシン群、ネオマイシン+SSSR群において単位面積あたりの有毛細胞数を評価した。

3) プライエル反射正常白色モルモットの雄の

正円窓下の小孔からAMPA注入、障害モデルを作成した。同小孔より、サブスタンスP、IGF-1、FGLM-NH<sub>2</sub>+SSSR混合液、およびコントロールとして人工外リンパ液を持続的に投与した。急性期の自発的眼振数と振子様回転刺激VORの観察を行った。

### C. 結果

1) Hsp70 mRNAは、テプレノン群でコントロール群よりも発現が上昇していた。コントロール群から摘出した卵形囊では、有毛細胞密度が減少していた。テプレノン群ではほとんどの有毛細胞が残存していた。

2) ネオマイシン群では、24時間後に有毛細胞は約50%に減少していた。ポリフェノール群では、有毛細胞の減少が有意に抑制されており、効果は濃度依存的であった。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。

3) FGLM-NH<sub>2</sub>+SSSR混合液投与群では薬物投与後、速やかに自発眼振が軽減し、また薬物投与3日後においてVORの低下が有意に抑制された。

### D. E. 考察・結論

1) テプレノンの経口投与によって前庭感覚細胞に熱ショック蛋白質を高発現させることが可能であった。また、テプレノン経口投与がネオマイシンの耳毒性より前庭感覚細胞を保護することが示された。

2) ポリフェノールの一種であるResveratrol、IGF-1由来のペプチドであるSSSRが、アミノグリコシドによる内耳障害を抑制した。Resveratrolの保護作用の機序のひとつとして抗酸化作用が考えられた。

3) AMPAによる末梢前庭障害に対して、SP、FGLM-NH<sub>2</sub>+SSSR混合液は障害回復を促進した。(これらの研究方法・結果・考察の詳細は分担研究者の報告書を参照していただきたい。)

## 20. 前庭耳石器障害に対する水素ガスの効果に関する研究(伊藤壽一)

### A. 目的

近年、水素ガスを用いてフリーラジカルからの大脳神経細胞保護効果が報告された。これを応用し、前庭耳石器上皮障害モデルで水素ガスの抗酸化作用について検証した。

### B. 方法

生後2日齢マウスより耳石器上皮を摘出し、培養液を水素ガス飽和液に交換、同時に

Antimycin Aを添加し、24時間後、有毛細胞を観察した。また、FM1-43の取り込みについても検討し、有毛細胞の機能についても評価した。さらに、メカニズム解明のため、HPFにて染色し、フリーラジカルの除去効果についても検討した。

### C. 結果

Antimycin Aは有毛細胞障害を惹起するが、水素ガスによりAntimycin Aによる感覚毛の減少が抑制され、形態も比較的保たれる傾向にあった。またFM1-43の取り込みも水素ガス投与で多く、機能的に保護されていると考えられた。活性酸素を評価するHPF染色でも、水素ガス投与で抑制され活性酸素が除去されたと考えられた。

### D. E. 考察・結論

水素ガスによりAntimycin Aによる活性酸素の発生を除去することで、活性酸素からの障害を保護することが出来た。水素ガスは安全であることより、臨床応用にも期待できると考えられた。

## 21. 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(伊藤壽一)

### A. 目的

バイオマテリアルを用いた前庭感覚上皮への遺伝子導入の開発を行ない、さらに有毛細胞感覚毛再生のため、Espin遺伝子導入を行った。

### B. 方法

マウス耳石器を摘出し、カチオン化プルランと遺伝子を基材に固定し、耳石器を培養した。培養後にGFP陽性細胞を計測、さらにBrdUについても検討した。また耳石器をゲンタマイシンにて障害後、Espin-Adenovirusを感染させてEspinの過剰発現の効果を検討した。

### C. 結果

カチオン化プルランを用いた場合でも前庭耳石器にGFP陽性細胞を認めることができた。またそのGFP陽性細胞はBrdUでも陽性であったことより、主に支持細胞に感染したと考えられた。時間経過上、培養後3日目でピークに達し、一週間後でも同様で、一組織辺の感染細胞数の平均は7個であった。Atoh1遺伝子も導入可能であった。Espin遺伝子をアデノウイルスにて障害後の前庭耳石器に感染させると感覚毛様構造を認めることが出来た。

### D. E. 考察・結論

遺伝子導入は有望な内耳治療の一つであるが、vivoへ応用可能なベクターとして、ウイルスではその毒性が、薬物では導入効率の低さが問題となっていた。従来の薬物による方法では細胞への遺伝子導入は可能であるが、組織への導入の報告は極めて困難である。カチオン化プルランは安全で作成も容易であることより、プルランによる遺伝子導入が可能になれば臨床応用も可能と考えられた。

## <その他の基礎的研究>

### 22. COCH遺伝子に関する研究(池園哲郎)

#### A. 目的

1) Cochlinのアイソフォームの一つCTP (cochlin- tomoprotein) が外リンパ特異的であることを利用し、外リンパ瘻診断法(CTP検出法)を用いて外傷性外リンパ瘻の臨床像を明らかにし、従来考えられていた外リンパ瘻の臨床像との差異を検討した。

2) 発生過程のCochlin発現を遺伝子レベルからの検討のため、ラットの内耳から発達過程におけるCOCH遺伝子の発現について検討を行った。

#### B. 方法

1) 外リンパ瘻を疑い、CTP検出法を行った経外耳道性中耳外傷の18症例について検討を行った。

2) 生後3日から70日のウィスターラットの内耳を採取、total RNAを抽出し、吸光度からRNA濃度を測定した。逆転写反応を行った後、COCHおよびGapdhをターゲットとしたリアルタイムPCRを $\Delta\Delta Ct$ 法を行った。

#### C. 結果

1) 中耳外傷で外リンパ瘻が疑われた18例中、CTP陽性の症例は9例であった。以前の報告である特発性外リンパ瘻を疑い、CTP検査を行った88例のCTP陽性例8例と比較して高率であった。

2) COCH遺伝子の発現は生後3日目から発現、その後生後15日目をピークに徐々に発現は増強していた。生後18日目以降は減少に転じ、生後70日目まで徐々に減少した。

#### D. E. 考察・結論

1) 従来の外リンパ瘻診断は、確定診断する方法がないため主観的であった。CTP検出法は外リンパの特異的蛋白質CTPを中耳内で検出することにより、外リンパ瘻を客観的に確定診

断する新しい外リンパ瘻診断法である。今回、中耳外傷症例を検討した結果、外リンパ瘻に関する新知見が得られた。

2) 内耳発達過程におけるCOCH遺伝子の発現についての検討により、ラットにおいてCOCH遺伝子は生後3日目、Cochlinは外リンパにおいて生後9日目と内耳成熟前から発現していた。Cochlinの機能は明確ではないが、今後、外リンパ研究の発展により、未知の機能が明らかになるものと思われた。

### 23. 視覚・体性感覚と前庭覚の中枢性統合に関する研究(高橋克昌)

#### A. 目的

空間識は前庭感覚、視覚、体性感覚ら複数の感覚が中枢で統合されて形成される。各種感覚が統合される中枢の役割について、視覚との関係、虚血刺激を与えた時の海馬、小脳、前庭神経核の反応、電気刺激による感覚錯乱の影響を検討した。

#### B. 方法

1) 視覚と前庭感覚との統合: 3次元を自由に運動するコンピュータ制御プラットフォームによりサルに前庭刺激を与えた。眼前のスクリーンに視覚刺激を投影した。体動と視覚刺激は連動した。頭頂連合野のMST領域を同定し、単一ニューロン記録の発火率から至適方向を算出した。

2) 海馬、小脳、前庭神経核の虚血耐性: ラットの4 vessel occlusionによる全脳虚血モデルを使用した。 $\beta$ -lactam系抗生物質Ceftriaxonを5日間連日腹腔内投与し、10分間の虚血負荷後、脳血流を再還流させ、虚血刺激後7日目に海馬を摘出、残存海馬CA1錐体細胞数をコントロール群と比較した。

3) 電気刺激による歩行異常: 健常者の両耳後部に電極を装着、1mA以下の直流電流を通電し、通電中に遮眼下で50歩の足踏み歩行を負荷した。頸部を曲げない、頸部前屈の2条件にて左右耳を交互に陽極刺激、記録した。頭、手、腰に反射マーカーを貼り、足踏み前後の体の偏倚角度を計算した。

#### C. 結果

1) MST領域では、前庭刺激、視覚刺激の双方でニューロンが発火し、運動刺激方向と発火の関連で、前庭刺激に至適方向があることが判明した。MT領域では前庭刺激での反応はあるが、この反応が周辺視野の影響を受けた可能

性があり、周辺視野視覚がない条件で刺激すると、MST領域の反応は不変であったが、MT領域の前庭刺激に対する反応は消失した。

2) 海馬、小脳、前庭神経核の虚血耐性: 虚血刺激7日目における残存海馬CA1錐体細胞は、Ceftriaxon投与群の残存細胞数はコントロール群に比較して有意に多数であった。

3) 電気刺激による歩行異常: 前方を向いた状態で通電しても、足踏み歩行偏倚は見られなかったが、頸部を前屈しつつ歩行すると、陽極側に体が回転した。

#### D. E. 考察・結論

1) MT領域には前庭覚の入力はなく、MST領域でのみ、前庭覚と視覚の両方の感覚を認知することが判明した。MSTのニューロンは、直線運動と回転運動で反応異なり、前庭動眼反射が関わる回転運動では、前庭と視覚刺激とが統合して空間織を形成していると考えられた。

2) Ceftriaxon投与で残存海馬CA1錐体細胞が増加し、虚血性神経細胞死に対し神経保護的に作用すると考えられた。

3) 両耳間に直流電流を通電しつつ、前屈して足踏みすると、陽極側に体が回転した。頸部前屈により回転軸が上を向き、回転感覚がより強くなるとする理論が今回の実験で確かめられた。

(本研究の方法、結果の詳細は研究分担者の報告を参照していただきたい)

### <内リンパ水腫の画像診断>

### 24. 内リンパ水腫の画像診断に関する研究(宇佐美真一、土井勝美)

#### A. 目的

鼓室内ガドリニウム注入後の3T-MRIにより内リンパ水腫の画像診断を行った。

#### B. 方法

ガドリニウムを両側鼓室内投与した後に3D-FLAIR MRI、3D-real IR画像にて、内リンパ水腫の視認と造影効果を画像処理的に造影面積を計測、左右差を比較検討した。メニエール病、遅発性内リンパ水腫、突発性難聴を画像評価した、また、グリセロール検査・蝸電図陽性率と画像検査の陽性率を比較した。

#### C. 結果

内リンパ水腫が画像的に確認できた。両側比較の結果、蝸牛の造影面積は、メニエール病側で小値(外リンパ腔狭小化)を示し、前庭でも同様の結果を示した。また、メニエー

ル病非定型例(蝸牛型)では、治療後の内リンパ水腫の減少が定量的に判定可能であった。同側型遅発性内リンパ水腫7症例のうち5症例に内リンパ水腫像を認めた。突発性難聴後の症例8例中2例に機能検査による内リンパ水腫の所見があり、メニエール病より低率ではあるが、突発性難聴で内リンパ水腫の存在を示す所見であった。内リンパ水腫の推定検査との比較では、グリセロール検査の陽性率58%、蝸電図58%、両者を組み合わせた場合の陽性率は74%あったが、3T-MRIによる陽性率は95%であった。

#### D. E. 考察・結論

内リンパ水腫を画像的に計量的に評価できる方法が確立した意義は大きい。また、遅発性内リンパ水腫では、通常検査での内リンパ水腫推定が困難なことから、この方法での内リンパ水腫の診断は重要な意味があると考えられた。今後、造影剤の経静脈的投与など患者負担の軽減、検査の簡易化に取り組む必要があると考えられた。

### <平衡機能、前庭機能評価に関する基礎的、臨床的研究>

#### 25. 視覚と前庭覚の相互関与に関する研究(土井勝美)

##### A. 目的

最近、汎用されている3次元映像の平衡覚への影響については不明な点が多い。今回、バーチャル映像装置(CAVE)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る自覚症状と体平衡機能に与える影響を検討した。

##### B. 方法

視覚条件の運動提示時間、運動種類、運動方向を変化させ、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との関連について解析した。

##### C. 結果

水平、垂直、前後方向ともに、刺激提示時間の長い条件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、視覚刺激の運動提示時間によるふらつきに差が見られた。

#### D. E. 考察・結論

全ての刺激方向で刺激提示時間が長い(視覚的に歩行停止までの距離が短い)条件でふらつきが大きく、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、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。

#### 26. 頸部捻転刺激による眼振反応に関する研究(伊藤壽一)

##### A. 目的

頸部筋には固有感覚器が豊富に存在し、頸部の捻転刺激で眼振が誘発される

(cervico-ocular reflex; COR)。これらは網膜結像の安定に寄与すると考えられるが、その詳細は未だ不明である。めまい症例での頸部固有感覚入力の眼運動系への関与を検討した。

##### B. 方法

各種めまい症例を対象に、診察椅子の手動回転に対するVOR (passive whole body rotation: bVOR、前庭刺激のみ) の利得を前庭機能の指標とした。さらに、診察椅子に座った被験者の頭部に受動的な振り様回転刺激を与えた時のVOR (passive head rotation: hVOR、前庭刺激と頸部捻転刺激) を記録し bVOR と比較した。

##### C. 結果

前庭機能低下例において頭部回転角速度が低い領域では hVOR の利得は bVOR よりも大きくなったが、これは頭部回転速度が大きい領域ではあまり見られず、hVOR の入出力は非線形になる傾向を認めた。

#### D. E. 考察・結論

頸部固有感覚による前庭機能低下の代償は、主に低速度の頭部回転で有用であり、高速度ではあまり機能しないことが示唆された。

#### 27. 眼振緩徐相と急速相のベクトル分析に関する研究(伊藤壽一)

##### A. 目的

眼振緩徐相と急速相のベクトル角度差は約180度と考えられている。この現象の実際について、最新の光学的記録・分析法により分析した。

## B. 方法

赤外線CCDカメラで記録した眼振のベクトル分析を行い、末梢前庭障害と椎骨脳底動脈循環不全(VBI)について比較した。

## C. 結果

正常被験者の温度性眼振、末梢前庭障害の眼振では緩徐相と急速相のベクトル差は概ね180度であったが、VBIでは180度から大きく離れ複雑に運動していた。

## D. E. 考察・結論

従来、180度と考えられていた眼振緩徐相と急速相のベクトル角度差は、VBI症例で複雑となることが確認され、前庭障害の鑑別診断に応用できることが期待された。

## 28. コンピュータによるSquare Drawing Testの記録、解析に関する研究(伊藤壽一)

### A. 目的

Square Drawing Test (SDT) の検査にあたって、コンピュータを導入して記録、解析を行った。

### B. 方法

記録にはWindows上で動作する独自プログラム(C#)を作成した。被験者はペンタブレットで筆記し、コンピュータで、座標及び時間の記録を行った。末梢性めまいと中枢性めまい症例の2群において、半自動的に四角の頂点を検出、検出された頂点を用いて、各種パラメータの算出を行った。

### C. 結果

SDTの全辺長、筆記速度、歪み角度、蛇行度の各パラメータにおいて末梢性、中枢性めまい症例との間に有意差を認めた。

### D. E. 考察・結論

SDTにコンピュータを導入により記録、解析が簡便化した。コンピュータ分析により得られた各種パラメータにより、SDTの新たな情報の入手が可能となり、末梢一中枢病変の平衡障害や運動失調の特徴を定量的に評価することが可能であると考えられた。

## 29. 音響性瞳孔反応を用いた前庭自律神経反射の計測(鈴木 衛)

### A. 目的

音響性瞳孔反応により前庭自律神経反射を評価、前庭神経炎とメニエール病における計測結果により診断と経過判定における有用性を検討する。

## B. 研究方法

音刺激後の瞳孔径変化と潜時を計測した。

## C. 結果

1) 両耳刺激：メニエール病ではピーク潜時のみ正常例より有意に延長した。前庭神経炎ではピーク潜時延長と瞳孔径変化の増大がみられた。

2) 片耳刺激：メニエール病、前庭神経炎で急性期に瞳孔径変化が増大する傾向がみられ、緩解期、慢性期で改善した。

## D. E. 考察・結論

音響性瞳孔反応によって前庭自律神経反射を定性・定量化できる可能性が考えられた

## 30. 自覚的垂直位(SVV)と腹臥位頭位眼振検査の臨床応用(鈴木 衛)

### A. 目的

新しい臨床検査としてのSVVと腹臥位頭位眼振検査を行い、メニエール病診断への有用性を検討した。

### B. 方法

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検索した。

### C. 結果

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。

### D. E. 考察・結論

上・下前庭神経両者の機能がSVV偏位に関与することが判明した。腹臥位で頭位眼振方向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。

## 31. 眼球運動の三次元主軸解析法とこれによるアルコール性眼振の分析(武田憲昭)

### A. 目的

頭部に固定された3次元固定座標における眼球運動の回転軸とその周りの回転角を解析できる眼球運動3次元主軸解析法を開発した。この解析法を用いて、アルコール性頭位眼振を解析した。

### B. 方法

このシステムでは日常診療で用いるため、水平、垂直成分のみを分析する。20秒間の眼

振に要する解析時間約20秒、眼振の緩徐相速度を求めるソフトも搭載している。このシステムで健常成人のアルコール性眼振を分析し、それぞれの頭位における頭位眼振の回転軸を解析し比較検討した。

### C. 結果

このシステムで解析した眼振の水平成分と垂直成分データは、マニュアルで瞳孔のエッジを抽出して求めた同じ眼振のENGの水平成分と垂直成分のデータとよく一致していた。頭位変化によりアルコール性頭位眼振の回転軸が変化し、回転軸が左右90度で水平成分が最も強く、0度に近づくに従って垂直成分が強くなる現象を確認できた。

### D. E. 考察・結論

三次元主軸眼球運動解析は日常診療において、ENGに代る眼球運動の定量的解析装置として臨床応用できめまい平衡医学の底辺の拡大が期待できる。このシステムを利用したアルコール性眼振では頭位により眼振の回転軸が変化した。これは、全クプラが内リンパ液よりも軽くなり、頭位により最も刺激される半規管が変化するための現象と考えられた。

## 32. 体性感覚が前庭一眼反射に及ぼす影響に関する研究(肥塚 泉)

### A. 目的

視覚入力以外の感覚入力、特に体性感覚刺激を積極的に利用した前庭訓練法を開発することを目的に、体性感覚入力が前庭一眼反射に及ぼす影響について検討を加えた。

### B. 方法

被験者の頭部、体幹を回転椅子に固定し、振子様回転刺激(0.32 Hz, 最大角速度:60度/秒)と電磁式体性感覚刺激装置による体性感覚刺激を同時に加えた。1)体性感覚同方向刺激(回転椅子が被験者に対して右回りの際は右上腕部外側部に、左回りの際は左上腕部外側に圧刺激を連続して加える)、2)体性感覚逆方向刺激(これらの逆)の2の条件下で回転刺激を加えた。刺激時間は、半規管一眼反射への影響を検討する際は40分間および20分間、耳石-眼反射への影響を検討する際は20分間とした。耳石-眼反射への影響を検討する際には、回転椅子に傾斜を加えない状態(垂直軸回転:EVAR)と、傾斜を30度加えた状態(偏垂直軸回転:OVAR)の2通りの刺激を加えた。眼球運動の記録にはビデオ眼振計を用いた。

### C. 結果

体性感覚刺激を加えた後、半規管一眼反射の利得は有意に低下、耳石-眼反射の利得は有意に増加する傾向を示した。コントロール群では有意な変化を認めなかった。

### D. E. 考察・結論

体性感覚刺激が前庭動眼反射に与える影響が、半規管眼反射と耳石眼反射で異なることが判明した。体性感覚入力を用いた前庭訓練法を考案する際には、これらの反射の差異を区別して刺激法を考慮する必要があると考えられた。

## <メニエール病、前庭障害の病態に関する研究>

## 33. メニエール病非定型例(前庭型)と鑑別を要する疾患の検討(武田憲昭)

### A. 目的

本研究班のメニエール病診断基準による、めまい発作を反復するものが聴覚症状を伴わない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。

### B. 方法

メニエール病非定型例(前庭型)44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。

### C. 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かった。これらの、約1/4がメニエール病確実例に移行していた。一方、持続時間が数秒から数十秒間程度の極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。

### D. E. 考察・結論

めまい発作が10分程度から数時間程度、持続する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た。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症例

は内リンパ水腫ではない種々の病態が考えられた。

### 34. 就寝頭位と良性発作性頭位めまい症発症の関係(武田憲昭)

#### A. 目的

BPPVの原因は半規管内あるいはクプラに付着したデブリと考えられ、就寝頭位との関連が指摘されている。決まった姿勢で眠る習慣のあるBPPV患者について、好む頭位と患側との関連、治癒期間の違いについて検討した。

#### B. 方法

患側が確定できた後半規管型BPPVと外側半規管型BPPV(半規管結石タイプ)の確実例計162例を対象に調査し、他の末梢性めまい41例と比較した。

#### C. 結果

後半規管型BPPV症例では、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。外側半規管型BPPV症例ではこの傾向はみられなかった。後半規管型BPPV症例では、外側半規管型BPPV症例、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。なお、就寝頭位とめまい消失過程の関連性はなかった。

#### D. E. 考察・結論

BPPV発症、患側と枕の高さとの関連が明らかとなった。この結果は、従来から言われてきた後半規管型BPPVの病態が管内あるいはクプラのデブリであるとの考えを補完するとともに、BPPVの発症予防、再発防止のために有用な情報であると考えられた。

### <メニエール病、前庭障害に対する治療についての研究>

### 35. 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治療効果の検討(武田憲昭)

#### A. 目的

急性期末梢性めまい患者で、ジフェニドールとベタヒスチンの治療効果を検討した。

#### B. 方法

良性発作性頭位めまい症を除く末梢性めまい患者の急性期・亜急性期の患者を対象とし、ジフェニドールまたはベタヒスチンを4週間投与した。他の薬剤投与は原則として行わなかった。投与開始時と投与4週間後にアンケート調査し、めまいによる日常生活障害の改善度の評価を行った。

#### C. 結果

「社会活動性の障害」と「めまいによる対人関係の障害」は両群において有意に改善した。「めまいを増悪させる身体の動き(頭位、視覚)」、「身体行動の制限」、「めまいによる不快感」はジフェニドール群において有意に改善した。

#### D. E. 考察・結論

ジフェニドールは抗めまい作用に加え、伴う悪心・嘔吐を抑制する作用を有している。悪心・嘔吐の改善による「身体の動きや身体活動の制限・不快感」を改善させ、めまいによる「社会活動性の障害・感情障害・対人関係の障害」を改善させたものと思われた。また、ベタヒスチンは前庭代償を促進することによる抗めまい作用を有している。「社会活動性の障害」や「対人関係の障害を有意に改善させたが、その他の因子の改善に有意差は認めなかった。これは、めまいそのものよりも、前庭代償の促進による緩除前庭不均衡の回復が顕著に現れた可能性があると考えられた。

### 36. メニエール病に対する水分摂取療法(長沼英明)

#### A. 目的

抗利尿ホルモンの抑制を目的にメニエール病患者に水分摂取療法を行い効果を検討した。また、この治療とピークオージオグラム(PA)の関係を検討した。

#### B. 方法

メニエール病間歇期に、患者に循環器、腎臓系の異常がないことを確認し、35ml/Kg/日の水分摂取を行う。治療中は同摂取量を維持した。また、治療開始時のPAと最終診時の聴力図を比較し、10 dB以上の変化をもって改善、不変、悪化とし聴力変動パターンを分類した。

#### C. 結果

メニエール病58例に対して水分摂取療法を施行、2年以上の経過観察した結果、めまい発作抑制効果は対照と比較して有意差がなかったが、聴力に関しては有意の改善を認めた。また、PAを認め水分摂取療法を行った症例の平均観察期間は655日であった。この間聴力検査を1人平均13.4回施行した。最も多いパターンは低音改善-高音改善で40.4%、以下順に低音不変-高音改善(17.5%)、低音改善-高音不変(8.8%)であり、全周波数の不変例は14.0%であった。

#### D. E. 考察・結論

メニエール病に対する水分摂取療法の難聴に対する効果が確認された。また、メニエール病の聴力型と経過について諸説があるが、PAを示した症例では低音障害の改善に伴い高音障害も改善する例が多く、聴力の維持は良好であった。PAがメニエール病聴力経過の予後予測の指標となる可能性を示すとともに、水分摂取療法の有用性を示すものとして注目された。

### 37. メニエール病に対する新たな概念の治療 (高橋正紘)

#### A. 目的

メニエール病治療における生活指導と有酸素運動の有用性を概説した。

#### B. 方法

他の医療機関で投与されていたステロイド薬、利尿薬を中止し、十分な生活指導を行った後に有酸素運動に特化した加療を行い効果を検定した。

#### C. 結果

有酸素運動治療を行い6ヶ月以上経過を観察したメニエール病47例中、めまい消失61.7%、ほとんどない31.9%で計93.6%に達した。一方、聴力は38.3%、聴力不変53.2%、聴力悪化8.5%であった。

#### D. E. 考察・結論

メニエール病治療における生活指導の重要性と有酸素運動の有用性が示された。有酸素運動治療の種々の特徴を考えると、この治療法の効果は単に内耳局所の循環改善のみではなく全身的なもので、また、患者の治療意欲向上が治療効果に影響すると考えられた。

### 38. メニエール病に対するイソソルビド (ISO) と漢方治療の併用効果 (渡辺行雄)

#### A. 目的

ISO単独投与で有効性を示さない難治例に対し漢方薬(苓桂朮甘湯)を併用し効果を検討した。

#### B. 方法

イソソルビド(90~120ml/日)に苓桂朮甘湯7.5g/日を併用した。他の使用薬剤は継続使用した。

#### C. 結果

3ヶ月以上経過を観察できた10例に対するめまい発作抑制効果を検討した。著明改善1

例、改善8例、軽度改善1例であった。耳鳴・耳閉感は消失2例、改善4例、不変4例、難聴は(評価可能5例)、不変3例、悪化2例であった。なお、本治療の場合治療効果が発現しない場合長期の経過観察ができない。この点を考慮した全体の有効率は60~70%と推定される。

#### D. E. 考察・結論

難治性メニエール病に対し、ISOと苓桂朮甘湯の併用効果を検討した。同剤は利尿作用がある漢方薬であり、ISOの作用を増強している可能性が示唆された。

### 39. 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 (渡辺行雄)

#### A. 目的

メニエール病に対する中耳加圧治療(Meniett®)は、1990年代後半に欧米で一般臨床に導入され、難治例に対し高い有効率が報告されているが、本邦では医療機器として未承認のため臨床使用上種々の制限がある。本研究班では、平成20年度から本邦で滲出性中耳炎治療機である鼓膜マッサージ機による経鼓膜的中耳加圧治療を導入しており、今回、その有効性を検定した。

#### B. 方法

Meniett®では、鼓膜換気チューブを挿入し正円窓経由で内耳が加圧されるが、鼓膜マッサージ機による刺激法では直接鼓膜を加圧し、耳小骨経由で卵円窓、中耳圧経由で正円窓の双方が加圧される。この装置のようなパルス刺激では、卵円窓経由の圧が優位とされている。保存的治療でめまい発作抑制が困難な難治性メニエール病・遅発性内リンパ水腫症例に対し1回3分、1日3回の加圧治療を行った。使用薬剤は継続した。

#### C. 結果

本研究班の研究開始から2年6ヶ月の間に15例に対しこの治療を行った。5名はめまい発作消失のために治療を終了、残りの10例においてめまい発作抑制が可能で、無効例はなかった。治療効果はMeniett®より早期に発現した。現在まで特別な副作用の報告はない。

#### D. E. 考察・結論

この機器による新治療でMeniett®と同等かそれ以上の治療効果が確認された。本機は本邦において医療機器として承認されている機器であり、入手が容易であること、一般診療

所における加療が可能であること、鼓膜チューブ挿入が不要で必要時直ちに治療が開始できる利点がある。今後、本研究班発の情報として難治性内リンパ水腫疾患への使用を拡大して行きたい。

#### 40. 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の検討(鈴木衛)

##### A. 目的

難治性メニエール病に対するGM鼓室内注入療法の有用性を検討し、投与中止の指標となる検査法を検索する。

##### B. 方法

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。

##### C. 結果

治療を施行した9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り、CPよりも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考えられた。

##### D. E. 考察・結論

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と治療中止の指標となることが推測された。

#### <難治性内耳疾患の遺伝子バンクプロジェクト>

#### 41. 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

本研究は、平成21年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性内耳疾患の遺伝子バンク構築研究班(研究代表者:宇佐美真一、本研究 研究協力者)により実施された研究を当研究班が引き続いて継続したものである。

##### A. 目的

メニエール病を中心とした難治性内耳疾患の発症機序の推定、薬剤効果の解明などの研究の基盤情報となる生体試料(DNA)を収集するプロジェクトが進行しており、本年度は11月30日現在、メニエール病128例、遅発性内リンパ水腫8例、良性発作性頭位めまい症3例の試料収集が行われている。今回は、これらからメニエール病発症に関連する遺伝子(多型

を含む)を同定することを目的とした。

##### B. 方法

メニエール病患者96名を対象に、メニエール病との関連が指摘されている遺伝子を中心に相関解析を行った。解析を行う遺伝子多型は、Hapmap Japan Projectのデータベースの情報を基に、日本人における連鎖不平衡ブロックの情報および日本人における遺伝子多型の頻度を参考に選定した。Applied Biosystems社のStep One Plus™およびTaq Man Genotyping Assayを用いた。

##### C. 結果

今回解析したSNPsに関してはメニエール病患者群とコントロール群との間に有為差は認められなかった。

##### D. E. 考察と結論

今回はメニエール病の特徴を示すには至らなかったが、今後、解析対象人数を増やすとともに、解析対象遺伝子を増やすことにより、メニエール病の発症に関与する遺伝子を同定することが可能であると期待される。

##### F. 研究発表

###### 1. 論文発表

- Shojaku H, Watanabe Y, Tsubota M, Katayama N: Evaluation of the vestibular evoked myogenic potential during parabolic flight in humans. *Exp Brain Res* 187:477-481, 2008.
- Junicho M, Aso S, Fujisaka M, Watanabe Y: Prognosis of low-tone sudden deafness - does it inevitably progress to Meniere's disease?. *Acta Otolaryngol*, 128:304-8, 2008.
- Junicho M, Fushiki H, Aso S, Watanabe Y: Prognostic value of initial electronystagmography findings in idiopathic sudden sensorineural hearing loss without vertigo. *Otol Neurotol*, 29: 905-909, 2008.
- 浅井正嗣: 小児良性発作性めまい. *小児内科*, 40: 834-835, 2008.
- 伏木宏彰, 渡辺行雄: 注視眼振検査を指標とした末梢前庭障害の病状把握と急性期治療の検討. *Equilibrium Res*, 67: 188-193, 2008.
- Ishida M, Fushiki H, Nishida H, Watanabe Y: Self-motion perception during

- conflicting visual-vestibular acceleration. *J Vestib Res*, 18:267-72, 2008.
- Shojaku H, Watanabe Y, Yagi T, Takahashi M, Takeda T, Ikezono T, Ito J, Kubo T, Suzuki M, Takumida M, Takeda N, Furuya N, Yamashita H. Changes in the characteristics of definite Meniere's disease over time in Japan: a long-term survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan, formerly the Meniere's Disease Research Committee of Japan. *Acta Otolaryngol (Stokh)*, 129:155-160, 2009.
  - Fushiki H, Junicho M, Aso S, Watanabe Y: Recurrence rate of idiopathic sudden low-tone sensorineural hearing loss without vertigo: a long-term follow-up study. *Otol Neurotol*, 30:295-298, 2009.
  - 渡辺行雄, 池園哲郎, 伊藤壽一, 柿木章伸, 肥塚 泉, 鈴木 衛, 高橋克昌, 工田昌也, 武田憲昭, 土井勝美, 山下裕司, 青木光広, 宇佐美真一, 高橋正紘, 長沼英明: 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(2009)メニエール病診断基準. *Equilibrium Research* 68:103-106, 2009.
  - 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, 2009.
  - Asai M, Aoki M, Hayashi H, Yamada N, Mizuta K, Ito Y: Subclinical deviation of the subjective visual vertical in patients affected by a primary headache. *Acta Otolaryngol*, 129:30-35, 2009.
  - Miyagawa M, Fukuoka H, Tsukada K, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami S: Endolymphatic hydrops and therapeutic effects are visualized in 'atypical' Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*, 129:1326-1329, 2009.
  - Katsumata O, Ohara N, Tamaki H, Niimura T, Naganuma H, Watanabe M and Sakagami H: IQ-ArfGEF/BRAG1 is associated with synaptic ribbons in the mouse retina. *European Journal of Neuroscience*, 30:1509-1516, 2009.
  - 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.
  - Fushiki H, Ishida M, Sumi S, Naruse A, Watanabe Y: Correlation between canal paresis and spontaneous nystagmus during early stage of acute peripheral vestibular disorders. *Acta Otolaryngol*, 130:1352-1357, 2010.
  - Fushiki H, Junicho M, Kanazawa Y, Aso S, Watanabe Y: Prognosis of sudden low-tone loss other than acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol*, 130:559-564, 2010.
  - 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.
  - 青木光広, 西堀丈純, 浅井雅幸, 久世文也, 水田啓介, 伊藤八次, 宮田英雄: メニエール病に対するMeniettによる中耳加圧療法の臨床的検討. *Equilibrium Res*, 69:418-423, 2010.
  - Fukuoka H, Tsukada K, Miyagawa M, Oguchi T, Takumi Y, Sugiura M, Ueda H, Kadoya M, Usami S: Semi-quantitative evaluation of endolymphatic hydrops by bilateral intratympanic gadolinium-based contrast agent (GBCA) administration with MRI for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*, 130:10-16, 2010.
  - 高橋正紘: 生活指導と有酸素運動によるメニエール病の治療. *Otology Japan*, 20:727-734, 2010.
  - Shindo S, Ikezono T, Ishizaki M, Sekiguchi S, Mizuta K, Li L, Takumida M, Pawankar R, Yagi T. Spatiotemporal expression of

- cochlin in the inner ear of rats during postnatal development. *Neurosci Lett.* 444:148-152. 2008
- Mizuta K, Ikezono T, Iwasaki S, Arai M, Hashimoto Y, Pawankar R, Watanabe T, Shindo S, Mineta H. Ultrastructural co-localization of cochlin and type II collagen in the rat semicircular canal. *Neuroscience Letters.* 434:104-107. 2008
  - Sekine K, Ikezono T, Matsumura T, Shindo S, Watanabe A, Li L, Pawankar R, Nishino T, Yagi T. Expression of cochlin mRNA splice variants in the inner ear. *Audiol Neurootol.* 15(2): 88-96, 2009.
  - Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Charuk H, Li L, Pawankar R, Morizane T, Baba S, Koizumi Y, Sekine K, Watanabe A, Komatsuzaki A, Murakami S, Kobayashi T, Miura M, Yagi T. Cochlin-tomoprotein (CTP), a novel perilymph-specific protein and a potential marker for the diagnosis of perilymphatic fistula. *Audiol Neurootol.* 14: 338-344, 2009.
  - Ikezono T, Sugizaki K, Shindo S, Sekiguchi S, Pawankar R, Baba S, Yagi T. CTP (Cochlin-tomoprotein) detection in the profuse fluid leakage (gusher) from cochleostomy. *Acta Otolaryngol.* 130(8): 881-887, 2010.
  - Li L, Ikezono T, Sekine K, Shindo S, Matsumura T, Pawankar R, Ichimiya I, Yagi T. Molecular cloning of the Coch gene of guinea pig inner ear and its expression analysis in cultured fibrocytes of the spiral ligament. *Acta Oto-Laryngologica.* 130(8):868-880, 2010.
  - Hosokawa S, Mizuta K, Nakanishi H, Hashimoto Y, Arai M, Mineta H, Shindo S, Ikezono T. Ultrastructural localization of cochlin in the rat cochlear duct. *Audiol Neurootol.* 15(4): 247-253, 2010.
  - Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Morizane T, Pawankar R, Watanabe A, Miura M, Yagi T. The performance of CTP detection test for the diagnosis of perilymphatic fistula. *Audiol Neurootol.* 15(3):168-174, 2010.
  - 池園哲郎, 清千鶴子, 酒主敦子, 小泉康雄, 新藤晋, 八木聰明: めまい及び随伴症状に対するカリジノゲナーゼとアデノシン三リン酸二ナトリウムの治療効果比較. *Equilibrium Research* 69(1):16-26. 2010.
  - 池園哲郎: 専門講座 外リンパ瘻. *日本耳鼻咽喉科学会会報*, 111(10):676-679, 2008.
  - 小泉康雄, 池園哲郎: 乗り物酔いの機序とその予防対策. *小児科.* 50(5):629-635. 2009.
  - 伊藤壽一: 高度難聴に対する内耳への薬物局所投与による臨床試験. *耳鼻臨床* 101(1), 1-4. 2008. 01.
  - Nakagawa T, Ito J.: Local drug delivery to inner ear for treatment of hearing loss. *Current Drug Therapy Current Drug Therapy*, 3: 143-147, 2008.
  - 中川隆之、伊藤壽一: 第1章 治療を目的とした細胞治療 3) 胚性幹細胞 5) 聴神経遺伝子医学MOOK 別冊 進み続ける細胞移植治療の実際 下巻 細胞移植治療の現状とその周辺環境 *メディカルドゥ大阪*, 2008.
  - 中川隆之: 内耳疾患の治療をめざして—基礎研究の最前線 薬物の経正円窓投与 *日本耳鼻咽喉科学会会報* 111:655-663, 2008.
  - 田浦晶子, 船曳和雄: 視運動性眼振 (Optokinetic Nystagmus:OKN) 検査. 『臨床検査』 *医学書院*:52(12) 2008.
  - 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. 01. 01.
  - Taura A, Taura K, Choung YH, Masuda M, Pak K, Chavez E, Ryan AF. Histone deacetylase inhibition enhances adenoviral vector transduction in inner ear tissue. *Neuroscience.* 2010;166;1185-93.
  - Taura A, Kikkawa Y, Nakagawa T, Ito J. Hydrogen protects vestibular hair cells from free radicals. *Acta Oto-Laryngol,* 2010; 563: 95-100.
  - Taura A, Ohgita H, Funabiki K, Miura M, Naito Y, Ito J. Clinical study of vertigo in the outpatient clinic of Kyoto University Hospital. *Acta Oto-Laryngol,* 2010; 563: 29-33.
  - Ogita H, Taura A, Funabiki K, Miura M, Ito J. Clinical and epidemiological study on inpatients with vertigo at the ENT Department of Kyoto University Hospital *Acta Oto-laryngologica,* 2010, 563, 34-38.
  - Angunsri N, Taura A, Nakagawa T, Hayashi

- Y, Kitajiri S, Omi E, Ishikawa K, Ito J. Insulin-like growth factor 1 protects vestibular hair cells from aminoglycosides. *Neuroreport*, 2010 Nov 30
- Kakigi A, Okada T, Takeda T, Takeda S, Nishioka R, Taguchi D, Nishimura M, Yamasoba T. Endocytosis of Microperoxidase in Marginal Cells Is Mainly Regulated by RhoA Signaling Cascade, but Not by Rho-Associated Protein Kinase, Myosin Light-Chain Kinase and Myosin Phosphatase. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2011; 73(1):1-8.
  - Kakigi A, Okada T, Takeda T, Takeda S, Taguchi D, Nishimura M, Yamasoba T. Endocytosis of MPO in marginal cells is regulated by PKC, protein phosphatase, ERK and PI3-K signaling cascades, but not by PKA and MEK signaling cascades. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2010;72(4):188-95.
  - Nishioka R, Takeda T, Kakigi A, Okada T, Takebayashi S, Taguchi D, Nishimura M, Hyodo M. Expression of aquaporins and vasopressin type 2 receptor in the stria vascularis of the cochlea. *Hear Res*. 2010 Feb;260(1-2):11-9.
  - Kakigi A, Takeda T. Antidiuretic hormone and osmolality in patients with Ménière's disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2009;71(1):11-3.
  - Nishimura M, Kakigi A, Takeda T, Takeda S, Doi K. Expression of aquaporins, vasopressin type 2 receptor, and Na(+)-K(+)-Cl(-) cotransporters in the rat endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol*. 2009 Aug;129(8):812-8.
  - Nishimura M, Kakigi A, Takeda T, Okada T, Doi K. Time course changes of vasopressin-induced enlargement of the rat intrastrial space and the effects of a vasopressin type 2 antagonist. *Acta Otolaryngol*. 2009 Jul;129(7):709-15.
  - Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Nishioka R, Nishimura M. Decompression effects of erythritol on endolymphatic hydrops. *Auris Nasus Larynx*. 2009 Apr;36(2):146-151.
  - Kakigi A, Okada T, Takeda T, Taguchi D, Nishioka R, Nishimura M. Actin filaments and microtubules regulate endocytosis in marginal cells of the stria vascularis. *Acta Otolaryngol*. 2008 Aug;128(8):856-860.
  - Kakigi A, Nishimura M, Takeda T, Okada T, Murata Y, Ogawa Y. Effects of gadolinium injected into the middle ear on the stria vascularis. *Acta Otolaryngol*. 2008 Aug; 128(8):841-5.
  - Taguchi D, Takeda T, Kakigi A, Okada T, Nishioka R, Kitano H. Expression and immunolocalization of aquaporin-6 (Aqp6) in the rat inner ear. *Acta Otolaryngol*. 2008 Aug;128(8):832-40.
  - Takeda T, Kakigi A, Nishioka R, Taguchi D, Nishimura M. Plasma antidiuretic hormone in cases with the early onset of profound unilateral deafness. *Auris Nasus Larynx*. 2008 Dec;35(4):493-9.
  - Kakigi A, Okada T, Takeda T, Taguchi D, Nishioka R. Presence and regulation of epithelial sodium channels in the marginal cells of stria vascularis. *Acta Otolaryngol*. 2008 Mar;128(3):233-8.
  - 三上公志, 鈴木一輝, 宮本康裕, 他: 体性感覚入力が半規管一眼反射に及ぼす影響. *Equil Res*, 68:28-33, 2009.
  - Sugita-Kitajima A, Koizuka I: Somatosensory input influences the vestibule-ocular reflex. *Neuroscience Letters*, 463:207-209, 2009.
  - 北島明美, 関根和教, 今井貴夫, 他: 体性感覚がOcular counter rollingに及ぼす影響. *Equil Res*, 68:138-142, 2009.
  - Sugita-Kitajima A., Sato S., Mikami S., et al.: Does vertigo disappear only by rolling over? Rehabilitation for benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol*, 130:84-88, 2010.
  - Sugita-Kitajima A, Koizuka I: Neuro-Behcet disease with dizziness. *ANL*, 37:229-232, 2010.
  - 宮本康裕, 三上公志, 鈴木一輝, 他: 体性感覚入力が耳石一眼反射に及ぼす影響.

- Equilibrium Res, 69:437-444, 2010.
- Suzuki M: Experiments of semicircular ampulla and BPPV mechanism. Der Gleichgewichtssinn. Neues aus Forschung und Klinik. 6. Hennig-Symposium. (Ed. Scherer H.) Springer-Verlag: 199-205, 2008.
  - Yukawa K, Horiguchi S, Suzuki M: Congenital inner ear malformations without sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 35: 121-126, 2008.
  - Ogawa Y, Suzuki M, Hagiwara A, Yukawa K, Kitajima N, Inagaki T, Ichimura A: A case of acute disseminated encephalomyelitis presenting with vertigo. *Auris Nasus Larynx* 35: 127-130, 2008.
  - Kawaguchi S, Hagiwara A, Suzuki M: Polymorphic analysis of the heat-shock protein 70 gene (HSPA1A) in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 128: 1173-1177, 2008.
  - 清水重敬, 鈴木 衛: 良性発作性頭位めまい症. すぐに役立つ外来耳鼻咽喉科疾患診療のコツ (肥塚泉編) 全日本病院出版会: 291-297, 2008.
  - 小川恭生, 稲垣太郎, 鈴木 衛: 高齢者の良性発作性頭位めまい症. *ENTONI* 87: 68-73, 2008.
  - 小川恭生: 中枢性病変を欠く頭位性・頭位変換性下眼瞼向き眼振. *Equilibrium Res* 67: 34-35, 2008.
  - 北島尚治, 鈴木 衛: 睡眠呼吸障害とめまい (起立性調節障害). *ENTONI* 88: 28-36, 2008.
  - 稲垣太郎, 清水重敬, 岡本伊作, 古瀬寛子, 湯川久美子, 萩原 晃, 小川恭生, 林 麻美, 鈴木 衛: 喉頭癌放射線化学療法後に発症した Wernicke 脳症例. *耳鼻臨床* 101: 179-183, 2008.
  - 稲垣太郎, 湯川久美子, 市村彰英, 萩原 晃, 小川恭生, 北島尚治, 中村珠理, 鈴木 衛: 内耳疾患の経過中に発症した BPPV 様症候の検討. *Equilibrium Res* 67: 18-23, 2008.
  - 清水重敬, 鈴木 衛: 半規管充填術のための臨床解剖. *JOHNS* 24: 324-326, 2008.
  - 清水重敬, 鈴木 衛: フレンツェル眼鏡下の頭位・頭位変換検査. *臨床検査* 52: 1437-1442, 2008.
  - 金林秀則, 鈴木 衛, 小川恭生: 積層造型内耳モデルを用いた半規管の計測. *Equilibrium Res* 67: 294-300, 2008.
  - 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, 2009.
  - Ogawa Y, Suzuki M, Otsuka K, Shimizu S, Inagaki T, Hayashi M, Hagiwara A, Kitajima N: Positional and positioning down-beating nystagmus without central nervous system findings. *Auris Nasus Larynx*, 36: 698-701, 2009.
  - 小川恭生, 清水重敬, 大塚康司, 林 麻美, 山田哲也, 北島尚治, 萩原 晃, 鈴木 衛: 前庭神経炎、突発性難聴における自覚的視性垂直位所見. *Equilibrium Res* 68: 85-91, 2009
  - 北島尚治, 鈴木 衛: メニエール病の両側性発症の要因と対策. *JOHNS* 25: 871-876, 2009.
  - 飯村陽一, 清水重敬, 鈴木 衛: 《頻度の高い末梢性めまいを確実に診断・治療する》 良性発作性頭位めまい症. *内科* 103: 895-899, 2009.
  - 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: 115-121, 2010.
- Kitajima N, Otsuka K, Ogawa Y, Shimizu S, Hayashi M, Ichimura A, Suzuki M : Auditory-pupillary responses in deaf subjects. *J Vestib Res* 20:373-380, 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.
- 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ー療法の試み. *日本補完代替医療学会誌*, 7 : 95-102, 2010.
- Chen, A., Gu, Y., Takahashi, K., Angelaki, DE., Deangelis, GC. : Clustering of self-motion selectivity and visual response properties in macaque area MSTd. *J Neurophysiol* 100:2669-2683, 2008.
- Chowdhury SA, Takahashi K, DeAngelis GC, Angelaki DE: Does the middle temporal area carry vestibular signals related to self-motion? *J Neurosci* 2009;29:12020-12030.
- 古屋信彦, 高橋克昌, 宮下元明, 高安幸弘. 急性めまいの考え方・取り扱い方. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 2009, 81, 803-811.
- 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.
- Ishibashi T, Takumida M, Akagi N, Hirakawa K, Anniko M: Expression of transient receptor potential vanilloid (TRPV) 1, 2, 3 and 4 in mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 128: 1286-1293, 2008.
- Tanigawa T, Tanaka H, Hayashi K, Nakayama M, Iwasaki S, Banno S, Takumida M, Brodie H, Inafuku S: Effects of hydrogen peroxide on vestibular hair cells in the guinea pig: importance of cell membrane impairment preceding cell death. *Acta Otolaryngol* 128: 1196-1202, 2008.
- Takumida M, Akagi N, Anniko M: A new animal model for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 128: 263-271, 2008.
- Akagi N, Takumida M, Anniko M: Effect of inner ear blood flow changes on the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol* 128: 1187-1195, 2008.
- 大谷真喜子, 工田昌矢 : 女性めまい患者の年齢期別臨床検討ー若年期・更年期・老年期の比較ー. *Equilibrium Res* 67:130- 140, 2008.
- Takumida M, Anniko M: Radical scavengers for elderly patients with age-related hearing loss. *Acta Otolaryngol* 129: 36-44, 2009.
- Ishibashi T, Takumida M, Akagi N, Hirakawa K, Anniko M: Changes in transient

- receptor potential vanilloid (TRPV) 1, 2, 3 and 4 expression in mouse inner ear following gentamicin challenge. *Acta Otolaryngol* 129: 116-126, 2009.
- Takumida M, Anniko M: Radical scavengers for elderly patients with age-related hearing loss. *Acta Otolaryngol* 129: 36-44, 2009.
  - Asplund MS, Lidian A, Linder B, Takumida M, Anniko M: Protective effect of edaravone against tobramycin-induced ototoxicity. *Acta Otolaryngol* 129: 8-13, 2009.
  - Takumida M, Anniko M: Expression of canonical transient receptor potential channel (TRPC) 1-7 in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 129: 1351-1358, 2009.
  - Takumida M, Ishibashi T, Hamamoto T, Hirakawa K, Anniko M: Age-dependent changes in the expression of klotho protein TRPV5 and TRPV6 in mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 129: 1340-1350, 2009
  - Takumida M, Ishibashi T, Hamamoto T, Hirakawa K, Anniko M: Expression of transient receptor potential channel melastin (TRPM) 1-8 and TRPA1 (ankyrin) in mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 129: 1050-1060, 2009.
  - 工田昌矢: メニエール病における基礎研究とその発展. *JOHNS* 25: 801-805, 2009.
  - 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.
  - Imai T, Takeda N, Sato G, Sekine K, Ito M, Nakamae K, Kubo T: Changes in slow phase eye velocity and time constant of positional nystagmus at transition from cupulolithiasis to canalolithiasis of horizontal canal in patients with horizontal type of benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol*, 128:22-28, 2008.
  - Imai T, Takeda N, Sato G, Sekine K, Ito M, Nakamae K, Kubo T: Differential diagnosis of true and pseudo-bilateral benign positional nystagmus. *Acta Otolaryngol*, 128:151-158, 2008.
  - Ohyama S, Nishiike S, Watanabe H, Maysuoka K, Takeda N: Effects of optokinetic stimulation induced by virtual reality on locomotion: a preliminary study. *Acta Otolaryngol*, 128: 1211-1214, 2008.
  - 中上亜紀, 関根和教, 佐藤 豪, 武田憲昭: 回転性めまいで発症した若年性Wallenberg syndromeの2症例. *Equilibrium Res*, 67: 115-120, 2008.
  - 佐藤 豪, 今井貴夫, 関根和教, 北村嘉章, 武田憲昭: 頸性めまいを訴えたBow Hunter's stroke例. *Equilibrium Res*, 67:301-306, 2008.
  - 武田憲昭: 高齢者のメニエール病. *ENTONI* 87: 63-66, 2008.
  - 武田憲昭: メニエール病. 今日の耳鼻咽喉科頭頸部外科治療指針. 第3版. 森山 寛, 岸本誠司, 小林俊光, 川内秀之編, 医学書院, pp. 174-175, 2008.
  - Sato G, Uno A, Horii A, Umehara H, Kitamura Y, Sekine K, Tamura K, Fukui H, Takeda N: Effects of hypergravity on histamine H1 receptor mRNA expression in hypothalamus and brainstem of rats: implication for development of motion sickness. *Acta Otolaryngol*, 129: 45-51, 2009.
  - Imai T, Takeda N, Ito M, Sekine K, Sato G, Nakamae K, Kubo T: 3D analysis of benign paroxysmal positional nystagmus due to cupulolithiasis in posterior semicircular canal. *Acta Otolaryngol*, 129:1044-1049, 2009.
  - 北島明美, 関根和教, 今井貴夫, 武田憲昭, 肥塚 泉: 体性感覚がocular counter rollig

- に及ぼす影響の検討. *Equilibrium Res*, 68: 138-142, 2009.
- 武田憲昭：宇宙酔いのメカニズムはどのようなものか？. *Clinical Neuroscience*, 27: 831, 2009.
  - 武田憲昭，戸田直紀：めまいとウイルス感染. *ENTONI*, 99:12-23, 2009.
  - 武田憲昭：メニエール病の診断基準と検査の進め方. *JOHNS*, 25:815-821, 2009.
  - 西池季隆，武田憲昭，渡邊 洋：予防医学からみた高齢者の平衡障害. *JOHNS*, 25: 1747-1750, 2009.
  - 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.
  - 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.
  - Kitahara T, Doi K, Maekawa C, Kizawa K, Horii A, Kubo T, Kiyama H: Meniere's attacks occur in the inner ear with excessive vasopressin type-2 receptors. *J Neuroendocrinol*, 20: 1295- 1300, 2008.
  - Kitahara T, Kubo T, Okumura S, Kitahara M: Effects of endolymphatic sac drainage with steroids for intractable Meniere's disease: A long-term follow-up and randomized controlled study. *Laryngoscope*, 118: 854-861, 2008.
  - Imai T, Takada N, Sato G, Sekine K, Ito M, Nakamae K, Kubo T: Changes in slow phase eye velocity and time constant of positional nystagmus at transform from cupulolithiasis to canalolithiasis. *Acta Otolaryngol*, 128: 22-28, 2008.
  - Imai T, Takeda N, Sato G, Sekine K, Ito M, Nakamae K, Kubo T: Differential diagnosis of true and pseudo-bilateral benign positional nystagmus. *Acta Otolaryngol*, 128: 151-158, 2008.
  - Sato G, Uno A, Horii A, Umehara H, Kitamura Y, Sekine K, Tamura K, Fukui H, Takeda N: Effects of hypergravity on histamine H1 receptor mRNA expression in hypothalamus and brainstem of rats: implications for development of motion sickness. *Acta Otolaryngol*, 129: 45-51, 2009.
  - Maekawa C, Kitahara T, Horii A, Miyabe J,