

201128176A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

代表研究者 鈴木 衛

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

前庭機能異常に関する調査研究	鈴木 衛	・・・	1
----------------	------	-----	---

II. 分担研究報告

1. 鈴木 衛	・・・	25
2. 池園哲郎	・・・	32
3. 伊藤壽一	・・・	37
4. 柿木章伸	・・・	41
5. 北原 紘	・・・	44
6. 肥塚 泉	・・・	49
7. 將積日出夫	・・・	51
8. 高橋克昌	・・・	55
9. 工田昌也	・・・	58
10. 武田憲昭	・・・	62
11. 土井勝美	・・・	66
12. 山下裕司	・・・	70

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	・・・	75
---------------------	-----	----

IV. 研究報告

1. 2011 年内リンパ水腫疾患疫学調査結果 83
將積日出夫¹、渡辺行雄¹、青木光広²、池園哲郎³、伊藤壽一⁴ ほか
1) 富山大 2) 岐阜大 3) 埼玉医大 4) 京都大
2. マウス前庭器におけるアクアポリンの発現 87
工田昌也、平川勝洋 (広島大)
3. in situ hybridization 法、Ca イメージング法による前庭神経節での TRPV1 受容体の発現 90
鎌倉武史^{1, 2}、石田雄介²、山田貴博²、中村雪子²、北原 紘³、滝本泰光^{1, 2} ほか
1) 大阪大 2) 大阪大神経細胞生物学 3) 大阪労災病院
4. 実験的内リンパ水腫動物の前庭半規管における組織学的変化の検討 92
柿木章伸、坂本幸土、江上直也、山唄達也 (東京大)
5. Ocular VEMP 動物モデル作成の研究 95
坪田雅仁^{1, 2}、將積日出夫¹、藤坂実千郎¹、渡辺行雄¹
富山大 2) 上越総合病院
6. 光コヒーレンストモグラフィ (OCT) を用いた内耳の描出 98
伊藤壽一、田浦晶子、坂本達則 (京都大)
7. 携帯型ビデオ式眼振記録装置を用いためまい発作時の眼球運動記録 99
新藤 晋^{1, 2}、池園哲郎¹、杉崎一樹^{1, 2}、松田 帆¹、堤内亮博¹、柴崎 修² ほか
1) 埼玉医大 2) 埼玉医大神経耳科
8. 眼振ベクトル解析による検討に関する研究 101
伊藤壽一、田浦晶子 (京都大)、船曳和雄 (大阪バイオサイエンス研究所)
9. Square Drawing Test のコンピュータ化について (第2報) 102
伊藤壽一 (京都大)、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)
10. 前庭神経炎症例における oVEMP の検討 104
小林賀子、小川恭生、萩原 晃、大塚康司、稲垣太郎、清水重敬、鈴木 衛 (東京医大)
11. 姿勢制御に関わる脳機能マッピング 107
- 近赤外線分光法 (NIRS) による検討 -
高倉大匡^{1, 2}、將積日出夫¹、渡辺行雄¹
1) 富山大 2) 富山赤十字病院
12. 錯視図形と自覚的視性垂直位 109
高橋克昌、高安幸弘、紫野正人 (群馬大)

13.	マウス前庭器における gastric type proton pump の発現	112
	工田昌也、平川勝洋 (広島大)	
14.	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 V1a-receptor 拮抗薬の影響—	115
	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) 北里大生理学	
15.	難治性めまいに対する抗うつ薬の作用機序の解明	119
	下郡博明、菅原一真、廣瀬敬信、橋本 誠、山下裕司 (山口大)	
16.	難治性めまいに対する薬物カクテル療法のスクリーニング —ゼブラフィッシュを用いて—	120
	広瀬敬信、菅原一真、下郡博明、橋本 誠、山下裕司 (山口大)	
17.	クプラ結石症に対する理学療法の効果 —モデル実験による検討—	122
	大塚康司、鈴木 衛、根岸美帆、稲垣太郎、清水重敬、許斐氏元、近藤貴仁、小川恭生 (東京医大)	
18.	メニエール病難治例に対するステロイドホルモン剤の選択について	127
	柴崎 修 ¹ 、水野正浩 ¹ 、伊藤彰紀 ¹ 、松崎一樹 ² 、新藤 晋 ² 、池園哲郎 ²	
	1) 埼玉医大神経耳科 2) 埼玉医大	
19.	難治性メニエール病に対するゲンタマイシン鼓室内注入療法	130
	肥塚 泉、深澤雅彦、三上公志 (聖マリアンナ医大)	
20.	両側進行性感音難聴と異常眼球運動を生じた内耳自己免疫病に対する治療の工夫	131
	小川恭生、湯川久美子、萩原晃、清水重敬、大塚康司、稲垣太郎、近藤貴仁、鈴木 衛 (東京医大)	
21.	難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧療法の経験	133
	將積日出夫、渡辺行雄、藤坂実千郎、浅井正嗣 (富山大)	
22.	前庭神経切断術を施行した難治性メニエール病の1例	136
	佐藤満雄 宮下美恵 齋藤和也 磯野道夫 寺尾恭一 土井勝美 (近畿大)	
23.	持続する平衡障害における北里大学方式めまいリハビリテーションとその評価	138
	落合 敦、長沼英明、徳増厚二、加納孝一、岡本牧人 (北里大)	
24.	メニエール病の新治療 (生活指導と有酸素運動) の効果と規則性	143
	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)	
25.	良性発作性頭位めまい症の多彩な症状	150
	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)	

26.	急性低音障害型および聾型突発性難聴の内リンパ水腫移行に関する検討	155
	福嶋宗久、北原 紘、道場隆博、大島和也、大藺芳之 (大阪労災)、ほか	
27.	耳硬化症と内リンパ水腫との関連-側頭骨形態学的研究からの検討	157
	宮下美恵 佐藤満雄 正垣直樹 齋藤和也 磯野道夫 寺尾恭一 土井勝美 (近畿大)	
28.	難治性メニエール病における精神疾患の合併に関して	160
	古川雅史 (関西労災)、北原 紘、福嶋宗久、道場隆博、大島和也 (大阪労災) ほか	
29.	内リンパ水腫疾患の内耳造影 MRI 所見	162
	宇野敦彦 ¹ 、堀井 新 ² 、大崎康宏 ¹ 、鎌倉武史 ¹ 、今井貴夫 ¹ 、滝本泰光 ¹ ほか 1) 大阪大 2) 市立吹田市民病院	
30.	3T-MRI による内リンパ水腫の評価を経時的に行った症例についての検討	163
	福岡久邦、工 穰、宮川麻衣子、塚田景大、宇佐美真一 (信州大)	
31.	末梢性眼振と中枢性眼振の相違点	165
	今井貴夫、宇野敦彦 (大阪大)、堀井 新 (市立吹田)、滝本泰光、(大阪大) ほか	
32.	video-oculography (VOG) での定量的解析による眼振の振幅・頻度のクライテリア設定の試み —眼振解析による難治性めまいの診断に向けて—	167
	橋本 誠 ¹ 、池田卓生 ² 、藤井博則 ¹ 、菅原一真 ¹ 、広瀬敬信 ¹ 、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	
33.	偏中心性回転を用いた耳石器機能の評価	169
	滝本泰光、今井貴夫、宇野敦彦、西池季隆、猪原秀典 (大阪大)、北原 紘 (大阪労災) ほか	
34.	難治性メニエール病に対する内リンパ嚢ステロイド挿入術および代替治療の模索	171
	北原 紘、福嶋宗久、道場隆博、大島和也、大藺芳之 (大阪労災) ほか	
35.	前庭障害と起立性低血圧の関連性	173
	青木光広、坂井田 譲 (岐阜大学)、田中邦彦 (岐阜医療科学大学)	
36.	メニエール病と突発性難聴の血圧値の検討	178
	加納孝一、長沼英明、落合 敦、徳増厚二、岡本牧人 (北里大)	
37.	虚血による内側前庭神経核ニューロンの一過性過分極を説明する ATP 感受性 K ⁺ チャンネル由来の 外向きカリウム電流	180
	紫野正人、高安幸弘、高橋克昌 (群馬大)	
38.	膜迷路障害モデルにおける前庭器の変化 —各半規管におけるクプラの変化の検討—	182
	許斐氏元、近藤貴仁、鈴木 衛、大塚康司、稲垣太郎、清水重敬、小川恭生 (東京医大)	

39.	良性発作性頭位めまい症の治癒経過に影響を与える因子の検討	189
	佐藤 豪、武田憲昭、関根和教、松田和徳 (徳島大)	
40.	難治性疾患、移動空間曝露症 (下船病) の成因と対策	194
	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)	
41.	難治性内耳疾患の遺伝子バンクプロジェクトの現況 (メニエール病患者における SNPs 関連解析)	202
	福岡久邦、西尾信哉、塚田景大、宇佐美真一 (信州大)、渡辺行雄 (富山大) ほか	
42.	メニエール病重症度判定基準の再検討について	204
	渡辺行雄 将積日出夫 (富山大)	

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

前庭機能異常に関する調査研究

研究代表者 鈴木 衛 東京医科大学教授

研究要旨

1. メニエール病の疫学、臨床的調査研究（将積）

メニエール病の有病率、発症年齢分布、性差等に関する調査研究が行われた。有病率は人口 10 万人対 50 人（本邦患者数推定 6 万 4 千人）と推定され、性差は女性優位、高齢新規発症患者の増加傾向が確認された。一般病院における難治例の割合は全体の 1/3 であった。本邦メニエール病の特徴における普遍性をより一層明確化していく必要がある。

2. メニエール病の発症メカニズムに関する基礎的研究（工田、北原）

マウス内耳、特に前庭器でのアクアポリン、バゾプレッシン受容体の発現を免疫組織学的に明らかにした。その結果、メニエール病のめまい発作の発症にはアクアポリン、バゾプレッシンが大きく関与することが明らかになった。前庭神経節のTRPV1がイオンチャンネルとして機能し得る状態であることがわかった。前庭神経系におけるTRPV1は、めまいなどの平衡機能障害に関与している可能性が考えられた。

3. メニエール病の動物モデル作成に関する基礎的研究（柿木）

内リンパ管および囊閉鎖術を行った動物に抗利尿ホルモン作動薬を投与することで、慢性的な内リンパ管・囊閉塞動物を作成し、そこに抗利尿ホルモン作動薬を投与すると大きな内リンパ水腫が形成され、ヒトのメニエール病の病態に類似したモデル動物が作製できた。特に、この内リンパ水腫は球形囊にのみ認められ、卵形囊と半規管には認められなかった。これは、内耳の水代謝は抗利尿ホルモンと水チャネルによって制御されていることを支持するものである。しかし、卵形囊と半規管において有意な内リンパ水腫が形成されなかったことに関してはさらなる研究が必要である。

4. メニエール病、前庭障害の機能評価に関する研究（将積、伊藤、土井、池園、高橋克）

強気導および骨導刺激によりサル眼窩周囲で記録される誘発反応は、ヒトoVEMPの特徴と類似しており、oVEMPの動物モデルとして期待できることが示唆された。光コヒーレンストモグラフィ（OCT）を内耳の病態診断と内耳の詳細な描出に利用した。モルモットおよびマウスの蝸牛において、内耳骨包を隔てて内部の描出が可能であった。耳硬化症の側頭骨病理所見から内リンパ水腫が耳硬化症に合併することが判明した。

携帯型眼球運動記録装置（pVNG-1）を用いて、眼球運動の撮影・記録を行なった。患者自身が発作時の眼振を記録することが可能で診断的有用性が高い。眼振緩徐相ベクトルと急速相ベクトルとの角度関係を検討し、末梢性と非末梢性めまい疾患の鑑別に応用した。Square Drawing Test (SDT) をコンピュータ解析し、パラメータの異常の有無で中枢性めまいと末梢性めまいを鑑別した。

近赤外線分光法測定装置（NIRS）を用いて、動的直立姿勢制御の際の大脳皮質応答を記録した。直立姿勢維持中に体性感覚および視覚入力情報を減少させると前庭覚関連大脳皮質が賦活化した。末梢性前庭機能異常患者において、直立姿勢維持の際の前庭覚関連大脳皮質活動が明らかになってきた。めまい患者では周辺視野に呈示された錯視図形でSVVがより変異し、障害された前庭機能の代わりに視覚に依存していることがわかった。

5. メニエール病、前庭障害の治療に関する研究（工田、山下、長沼、鈴木、池園、肥塚、土井、将積、高橋正）

メニエール病の新しい治療薬の候補として、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になり、今後の、メニエール病の新しい治療法開発の基礎になるものと期待された。抗うつ薬であるミルナシプランの全身投与が前庭神経系に与える影響について検討したが、ミルナシプラン高濃度腹腔内投与では前庭眼反射に異常をきたさなかった。Arg-Vasopressin (AVP) の投与動物モデルで血管条中間細胞の浮腫は V2-receptor 拮抗薬の前投与で軽減したが V1a-receptor 拮抗薬では軽減しなかったことから、同浮腫は AVP と強く関連し、V2-receptor を介した反応であることが確認された。ゼブラフィッシュをアミノ配糖体系抗生物質毒性のスクリーニングに応用し、同薬剤による障害モデルを作成した。

クプラ結石症において、どのような種類の刺激がクプラから耳石塊を遊離させるのに有効かを動物モデルで検索した。その結果、機械的振動がクプラから耳石塊を遊離させるのに最も有効で、理学療法に応用できると考えられた。

めまい発作を反復するメニエール病難治例に対して、ステロイドホルモンの変更がめまい発作の抑制に有効であった。メニエール病難治例に対して、手術を行う前に、ステロイドホルモンの慎重な投与と薬剤の変更について検討する必要がある。メニエール病難治例に対しゲンタマイシン (GM) 鼓室内注入療法 (shot gun 法)、前庭神経切断術は、難治性めまい発作のコントロールに有用であった。内耳自己免疫病と考えた難治性めまいに GM 内耳内投与を施行し、めまいが抑制されたが再発した。ステロイドの全身投与でコントロールでき、維持療法施行中である。メニエール病の生活改善と有酸素運動はめまいと固定した難聴を改善させるのに有効であった。中耳加圧療法として、欧米で使用される Meniett® と本邦における滲出性中耳炎治療装置である鼓膜マッサージ機では、治療開始後 12 か月間のめまい治療効果は同等であることが確認された。めまいリハビリテーションの効果を評価する際には、重心動揺検査などの他覚的評価とスコア方式の自覚的評価を踏まえて評価することが望ましいが、いくつかの問題点も残されている。その問題解決のためにもめまいリハビリを習慣づけ、長期観察を必要とする。BPPV 患者の 30% 以上に耳症状の訴えが見られた。多くはめまいの消長とともに変化し、頭位変化で性状が変化し、生活改善と運動で軽快・消失した。生活改善と運動実践によって受診 1, 2 回で軽快・治癒する例が全体の 85% に上り、再発予防には生活改善が重要である。

6. メニエール病、前庭疾患の難治化に関する研究 (北原、鈴木、武田、高橋正)

急性低音障害型感音難聴 (LT 群) 83 例および聾型突発性難聴 (DT 群) 41 例に対して、血中抗利尿ホルモン値測定、中耳 CT による後半規管と後頭蓋窩硬膜との距離の測定、後頭蓋窩 MRI による FLAIR 画像、蝸電図による水腫検出を発症早期に試み、その後メニエール病移行例と検査所見との相関を前向き研究として検索した。LT 群のうち 9 例が蝸牛型メニエール病、5 例がメニエール病確実例に移行し、DT 群のうち 2 例が蝸牛型メニエール病、1 例がメニエール病確実例に移行した。この前向き研究により、内リンパ水腫の発生に関する新しい知見が得られるものと考えられた。

難治性メニエール病 207 例の精神状態、Cornell Medical Index (CMI) および Self-rating Depression Scale (SDS) の回答に影響を与える因子は、多変量解析によると罹病期間と後発耳聴力レベルであった。発症早期から考え得る保存的治療を選択し、速やかに軽快、治癒に導くことと、保存的治療に抵抗を示す場合、機を逸せずして外科治療等の次の治療法を模索することが重要である。難治性メニエール病に 3T MRI を使用し、ガドリニウムの鼓室内投与あるいは高用量ガドリニウム静注を行った。画像による内リンパ水腫の検出率は従来の内リンパ水腫推定検査よりも高率であり、内リンパ水腫診断として有用であった。

膜迷路障害動物モデルで半規管感覚細胞の機能とクプラの変化とを対比した。半規管機能が維持

されてもクプラが障害されることがあり、この病態が難治性めまいの原因となることが考えられた。

BPPVにおける半規管結石とクプラ結石の病態の違いは、頭位性めまいの治癒経過に影響しない可能性が示唆された。高齢者、長期臥床、頭部外傷は、頭位性めまいの治癒経過を遷延させる因子と考えられた。内耳疾患および骨粗鬆症の既往は、頭位性めまいの治癒経過に影響しなかった。

下船病はときとして難治性で、脳脊髄液減少症と似た経過をとることがある。視覚と慣性入力を統合する中継核の機能障害が予想され、姿勢制御の仕組みや、能動と受動の違いを脳レベルで解明する上で貴重な研究対象になることが判った。

7. メニエール病重症度判定基準の再検討（渡辺）

めまい発作回数を月単位の回数に平均化し、これにめまい程度を勘案した評価指数の導入を提案した。これにより、メニエール病の重症度をより患者の病態に応じて経時的に評価でき、さらに治療後の短・中期的評価に応用できることが期待できる。具体的評価法について今後検討を進めて行く。

研究分担者

池園哲郎	埼玉医科大学	教授
伊藤壽一	京都大学	教授
柿木章伸	東京大学	講師
北原 糺	大阪労災病院	部長
肥塚 泉	聖マリアンナ 医科大学	教授

將積日出夫	富山大学	准教授
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

以下の研究総括において各項目の（ ）内に記載された氏名は、その研究を主として担当した研究分担者、研究協力者である。

(倫理面への配慮)

臨床例の報告に関しては、とくに患者の個人情報秘匿に留意した。各研究分担者および研究協力者は各施設の医学研究施行に関する倫理規定を遵守した。

I. メニエール病の疫学、臨床的調査研究 (將積)

A. 研究目的

比較的受療圏が限定された特定地区でのメニエール病の疫学調査を行うと共に、班員施設を対象に、メニエール病ならびに遅発性内リンパ水腫の患者調査を行った。本研究では、さらにメニエール病難治例の全体に占める割合を検討した。過去の報告から20年経過した現在、メニエール病難治例を実態調査するため、新たに難治例調査票を試作しその有用性を検討した。

B. 研究方法

メニエール病疫学調査のうち、地区調査では、受療件の限定された新潟県西頸城地区、佐渡地区において受療患者数を中心とした調査を行い、有病率と罹患率を検討した。班員施設調査では、研究班所属医療機関において、新規発症患者の性別、両側化、発症時年齢を検討した。メニエール病の疫学的特徴の経年変化を明らかにするために、定点観測的に継続調査をした。メニエール病難治例調査では、AAO-HNS(1995)によるメニエール病難治例重症度分類に準拠して難治例調査票を作成し、3総合病院受診患者調査から難治例の比率を算出した。

C. 研究結果

地区調査のうち、糸魚川市調査では有病率は人口10万人対50.0人、罹患率は4.2人と推定された。佐渡市調査では、有病率と罹患率はそれぞれ人口10万人対42.3人、7.0人と推定された。班員施設調査では、平成23年新規発症メニエール病確実例は計172例(男性63人(36.6%)、女性109人(63.4%))で女性優位であった。両側化例は28人で、両側化率は16.3%であった。発症年齢のピークは、30才台~60才台と幅広く分布し、60才以上の高齢新規発症患者は全体の27.3%を占めていた。難治例調査では、56例中20例(35.7%)が難治例と判定された。

D. E. 考察と結論

メニエール病有病率は人口10万人対50.0人であり、平成3年の2.9倍、平成13年調査の1.3倍であり、増加傾向にあった。罹患率は平成3年、平成13年調査とほぼ同等であった。班員施設調査では、新規発症患者では、①女性患者の優位性、②両側化率は全体の2割弱、③高齢者は3割弱である特徴があった。この結果は、昭和50~51年の班研究調査結果と異なり、平成13年以降の調査結果に類似していた。したがって、近年のメニエール病の特徴は、女性患者優位化、高齢新規発症患者割合増加傾向である。難治例調査では、全体の36%が難治例と診断され、過去の報告と同等であった。しかしながら、難治例の占める割合は11%~66%と病院毎で大きく異なっていた。班員施設調査を実施する場合、よりバイアスを少なくする調査票を作成する必要がある。

II. メニエール病の発症メカニズムに関する基礎的研究 (工田、北原)

A. 研究目的

メニエール病病態の解明と新しい治療法の開発を目的に、アクアポリン(AQP)、バゾプレッシン受容体(V2R)、 H^+ , K^+ -ATPaseの内耳での局在を免疫組織学的に明らかにする。前庭神経節に存在する侵害受容体TRPV遺伝子ファミリーの役割を明らかにし、めまい発症機序の解明、新規治療の開発を目指す。

B. 研究方法

1) AQP、V2Rの内耳での局在

CBA/J マウス側頭骨の凍結切片を作製、AQP1、AQP2、AQP3、V2Rに対する抗体で免疫染色し、蛍光顕微鏡で観察した。

2) H^+ , K^+ -ATPaseの内耳での局在

CBA/J マウス側頭骨の凍結切片を作製、 H^+ , K^+ -ATPase α 、 H^+ , K^+ -ATPase β に対する抗体を用いて、免疫染色を行い蛍光顕微鏡で観察した。

3) TRPV 遺伝子ファミリーの発現

Wister ラットを用い、in situ hybridization 法で三叉神経節より得られたTRPV1の約1kbpをサブクローニングし、DIG標識cRNAプローブを作成した。前庭神経節の新鮮凍結切片を作成し、cRNAプローブでhybridizationした。Caイメージング法では、primary culture したラット前庭神経節細胞

を Fura2 で loading し、吸光度を計測した。

C. 研究結果

1) AQP、V2R の内耳での局在

V2R の発現は血管条基底細胞、蝸牛内外有毛細胞、支持細胞、蝸牛神経節細胞、半規管、球形囊、卵形囊の感覚細胞、暗細胞、移行上皮、前庭神経節細胞、神経線維に認められた。内リンパ嚢では上皮細胞に発現していた。

蝸牛では AQP1 はラセン靱帯の 3 型線維細胞、血管条、コルチ器では支持細胞の一部、蝸牛神経節細胞の一部にも発現が認められた。前庭器では感覚細胞、暗細胞、移行上皮、前庭神経節細胞で発現があり、内リンパ嚢上皮での発現は弱かった。

AQP2 の発現は血管条基底細胞、ラセン靱帯 2 型線維細胞、蝸牛内有毛細胞、蝸牛神経節細胞で認められ、前庭器では半規管、球形囊、卵形囊の感覚細胞、暗細胞、移行上皮、前庭神経節細胞、神経線維に認められた。

AQP3 の発現は血管条、蝸牛神経節細胞、前庭器では卵形囊、暗細胞、移行上皮、前庭神経節細胞、内リンパ嚢上皮細胞に認められた。

2) H^+ , K^+ -ATPase の内耳での局在

H^+ , K^+ -ATPase α の発現は、蝸牛外側壁ではラセン靱帯下部と血管条辺縁細胞に発現していた。前庭器では半規管、球形囊、卵形囊の感覚細胞、暗細胞下部の basal infolding の部位、移行上皮、前庭神経節細胞質、内リンパ嚢上皮細胞に発現が認められた。

H^+ , K^+ -ATPase β の内耳での発現は H^+ , K^+ -ATPase α とほぼ一致していた。

3) TRPV 遺伝子ファミリーの発現

in situ hybridization 法および Ca イメージング法の両者により、TRPV1 遺伝子が前庭神経節において発現し機能していることが判った。

D. E. 考察と結論

1) AQP、V2R の内耳での局在

前庭器においても暗細胞、移行上皮といった水分輸送に関係する部位で AQP1, 2, 3, V2R の発現が認められたことは、蝸牛や内リンパ嚢と同様に前庭器においても AQP や V2R が水代謝に関与していることを示唆する結果である。さらに前庭感覚細胞や、神経節細胞においても AQP や V2R が出現していたことから、これらが内耳での感覚伝達に関与していることが示唆された。

2) H^+ , K^+ -ATPase の内耳での局在

前庭暗細胞でも蝸牛血管条辺縁細胞と同様に暗細胞の basal infolding に一致して gPP が認められたことより、前庭も K^+ の循環や pH の調節に関与していることが考えられた。内リンパの代謝性アシドーシスは陰イオンの内リンパへのオーバーロードや浸透圧の上昇をきたし、その結果内リンパ水腫が生じ、メニエール病の症状を引き起こすという仮説がある。今回の結果はこの仮説に反しないものと考えられ、PPI のメニエール病に対する有効性を検討するための基礎的資料になると考えられた。

3) TRPV 遺伝子ファミリーの発現

前庭神経節の TRPV1 がイオンチャンネルとして機能し得ることがわかった。前庭神経系における TRPV1 は、平衡機能障害に関与している可能性がある。めまい発症機序の解明、新規治療の開発への応用が期待できる。

III. メニエール病の動物モデル作成に関する基礎的研究 (柿木)

A. 研究目的

メニエール病の動物モデルが存在すれば、病態解明と治療法開発の研究が飛躍的に進むと考えられる。そのためにメニエール病の症状を呈するモデルの確立が必要である。

B. 研究方法

モルモットを使用し、左側内リンパ管・嚢閉塞術を施行した。手術後、14 匹を 1 週間、残りを 4 週間飼育した。両群とも 7 匹に対し、抗利尿ホルモン V2 作動薬であるデスマプレシン $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ を、残りの 7 匹には同量の生理食塩水を皮下注射し 1 時間経過観察した。球形囊、卵形囊、半規管における膜迷路の占める割合を求め各群間で比較した

C. 研究結果

手術後 4 週間飼育後にデスマプレシンを投与した群が最も大きな水腫を認め、ついで手術後 4 週間灌飼育した動物に有意な内リンパ水腫を認めた。卵形囊、半規管の骨迷路に対する膜迷路の面積比の比較ではいずれの群間にも有意差を認めなかった。

D. E. 考察と結論

抗利尿ホルモンは 2 型受容体 (V2R) に結合すると AQP2 が細胞膜上に移動し、浸透圧勾配にしたがって水が移動する。これまでの研究から、蝸牛・前庭・半規管・内リンパ嚢には V2R, AQP2 の発現が確認されている。内リンパ嚢を障害することにより内リンパの吸収が障害さ

れ、加えて抗利尿ホルモンを投与することによって高度の内リンパ水腫が形成されたと考える。このことは、メニエール病患者の内リンパ嚢が線維化を起こしていたり発育不全を認めたりしていること、さらに、めまい発作時に抗利尿ホルモン値が上昇していることに関連している。今回の検討では、球形嚢にのみ有意な内リンパ水腫を認め、卵形嚢・半規管には認めなかった。この理由として、浸透圧勾配、AQP2の発現量、蝸牛における内リンパ水腫の影響などの違いが考えられる。

IV. メニエール病、前庭障害における機能評価に関する研究（将積、伊藤、土井、池園、高橋克、山下）

A. 研究目的

1) 基礎的研究

前庭誘発筋電位ocular VEMP (oVEMP) の起源や神経経路については未だ不明であり、臨床応用のためには動物モデルによる基礎研究が必要である。今回は、サルでoVEMP動物モデル作成を試みた。

光コヒーレンストモグラフィ (OCT) を内耳の病態診断や内耳の詳細な描出に利用できると考えて、内耳用の機器を作製し評価した。

耳硬化症症例の側頭骨病理所見を検索し、内リンパ水腫の原因の一端を解明することを目的とした。

2) 臨床的研究

携帯型ビデオ式眼振記録装置 (以下pVNG-1) を用いてめまい発作時の眼球運動を記録し、めまい診断における有用性について検討した。

末梢前庭疾患において、眼振急速相は、眼振緩徐相で起こった眼球偏位をnullにするために生じ、眼振緩徐相と急速相の角度差は180度周辺に分布する。一方、非末梢性疾患では、眼振急速相を駆動する機構は脳幹網様体などにあることが予想される。眼振の緩徐相、急速相の二次元角度関係が末梢疾患と中枢疾患の鑑別に応用できるかを検討する。

遮眼書字検査の変法であるSquare Drawing Test (SDT) を、コンピュータを用いて記録、解析し、中枢性めまいと末梢性めまいとの間で比較した。

近赤外線分光法測定装置 (NIRS) は拘束性がなく、軽い運動中の大脳皮質活動を記録できる特徴をもつ。今回、直立姿勢制御に関わる大脳皮質活動をNIRSにより記録した。

車の運転時や駅の階段昇降など特異な視覚条件下で平衡障害を訴える視性めまいの機序を解明するため、視覚と平衡障害の相互作用について自覚的視性垂直位 (SVV) を用いて検討した。

B. 研究方法

1) 基礎的研究

サル頭部固定用フレームにて頭部を固定した状態で注視課題訓練を施行、上方注視が可能となった状態でoVEMPを記録した。強大気導および骨導刺激による誘発反応を記録した。

マウスの側頭骨を摘出し、OCT装置 (光源波長880nm) を用いて断層撮影を行い、3次元再構築した。モルモットの内耳を摘出し、3種類のOCT装置 (光源波長 880nm, 1060nm, 1300nm)、2種類の出力 (0.65mWまたは各装置の最高出力) で撮像した。マウスの内耳骨包を露出し、OCT装置 (1060nm) で撮像した。ヒト側頭骨モデルを用いて内耳描出用のプローブの形状について検討した。

耳硬化症症例の側頭骨病理を調べ、内リンパ水腫、内耳内骨膜の変化と臨床症状、前庭機能検査所見を対比検討した。

2) 臨床的研究

受診時の眼振検査で眼振を認めなかった患者にpVNG-1を貸与して、自宅でめまい発作時の眼球運動を記録させた。

赤外線フレンツェル眼鏡で眼振をDVDに記録し、市販VOGにて眼球運動角度の2次元解析を行った。それをベクトル化し、疾患別に検討した。

SDTのパラメータは、全辺長、各辺長、距離、離開度、偏倚、筆記速度、頂点における角度、および辺の蛇行度とし、解析した。

NIRS測定領域は頭頂部から右側頭部とし、計50チャンネルで記録した。動的体平衡検査としてEquiTestのSensory Organization Test (SOT) を用いた。SOT1 (直立維持に必要な前庭入力、体性感覚、視覚入力のすべてが正常) とSOT6 (前庭入力以外の体性感覚、視覚入力の2つが減弱) での大脳皮質血流を測定した。

めまい患者と健常者群で錯視図形の長さとしてSVVを測定した。めまい群は、非発作期で自発眼振やめまい感のない時期に検査を行った。

C. 研究結果

1) 基礎的研究

気導および骨導刺激により眼窩周囲に短潜時、二相性 (陰性波に続く陽性波) のVEMP反

応が記録された。刺激周波数が500～1000Hzで閾値が最も低くなり、視線の影響（上方視＞下方視）を受けた。

OCTによりマウス、モルモット内耳の内部構造が描出された。ライスネル膜やヘリコトラーマは明瞭に描出された。SN比、コントラスト比で優れていたのは、1060nm, 4.19mWのものであった。ヒト内耳描出のためには、先端径が十分に細いプローブが適していることが判った。

側頭骨病理の検索から、耳硬化症に内リンパ水腫や内耳内骨膜の変化がみられ、症状や検査所見が著明なほど内骨膜の変化も高度となることが判った。

2) 臨床的研究

めまい発作時に患者自身がpVNG-1で眼球運動を記録できた。水平、垂直、回旋の各運動が視認できるレベルであった。

外側半規管が主に刺激される正常人のカロリック検査では、眼球運動角度のベクトル方向は緩徐相と急速相で180°付近であった。また末梢性めまい疾患でも両者の角度は180°付近であった。中枢性めまい症例では角度にばらつきがあり、パラメータにおいて1つ以上異常があった症例が多かった。パラメータの異常の有無により中枢性めまいと末梢性めまいを鑑別したところ、感度は78.6%、特異度は77.3%となった。

NIRS測定の結果、SOT6ではSOT1に比べて右側頭部領域（前頭弁蓋皮質/下前頭回、右上側頭回、右頭頂弁蓋皮質）で有意なOxyHb濃度の上昇を認めた。

Muller Lyer錯視の正答率は、めまい患者で低かった。Rod and Frame testでFrameに傾きがある場合、めまい患者群では優位にSVV値が大きかった。錯視の正答率とSVV値との間に負の相関はなかった。

D. E. 考察と結論

1) 基礎的研究

サル眼窩周囲の誘発反応も、ヒトoVEMPと類似した反応であることが明らかになった。サル眼窩周囲の誘発反応は、ヒトoVEMPの起源や神経経路を明らかにする動物モデルとして利用できる。

モルモットおよびマウスの蝸牛において、OCTで内部の描出は可能であった。蝸牛は光学特性の異なる構造が複雑に組み合わさっており、それぞれの構造を透過しやすい光の波長

が異なるため、内耳描出に適した光源を選択することが重要である。血液はヘモグロビンを多く含み、光学的に不透明なので血管部分の描出が難しかったが、蝸牛骨包は充分描出できることがわかった。

耳硬化症での硬化性病巣の蝸牛、前庭の骨内膜への侵潤が内リンパ水腫の原因と推定された。

2) 臨床的研究

pVNG-1を自宅や、救急外来、診療所レベルに普及させることで、めまいの正診率は向上し、より患者の視点に立った診療ができると考えられた。

眼振の緩徐相、急速相の眼球運動ベクトルを調べることは難治性の非末梢性めまい疾患の診断の一助になるものと考えられた。

SDTは中枢性めまい症例と末梢性めまい症例を鑑別するための一助になりうる。

NIRS測定の結果、SOT6では3つの右側頭部領域で有意の血流上昇が認められた。これは、既知のヒト前庭覚関連大脳皮質に一致していた。SOT6では、3つの感覚情報のうち視覚・体性感覚が減弱するため、実際の感覚入力と記憶から予測される感覚入力との間に mismatches が生じ、強い身体動揺を引き起こすと考えられる。直立姿勢維持のため、前庭覚に自己の運動認知感覚をシフトし、前庭覚関連大脳皮質に強い賦活化が現れたと考えられる。今後、末梢性前庭機能異常患者の直立姿勢時の前庭覚関連大脳皮質活動を明らかにできるものと期待される。

めまい患者は錯視に影響されやすく、Frameの傾きに誘導されてSVV値が大きくなることから、平衡維持を視覚に依存している可能性が示唆された。

V. メニエール病、前庭障害の治療に関する研究（山下、工田、長沼、鈴木、池園、肥塚、土井、北原、将積、高橋正）

A. 研究目的

1) 基礎的研究

抗うつ薬の一つであるミルナシプランの全身投与が前庭神経系に与える影響について検討する。

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、抗酸化剤であるアスタキサンチン (AST) の前庭感覚細胞障害軽減効果について検討する。

薬剤の効果をスクリーニングする方法として、ゼブラフィッシュを用いてネオマイシンによる障害モデルを作成し、その有用性を検討する(山下)。

Arg-Vasopressin (AVP) の投与動物モデルで血管条中間細胞に細胞内浮腫が認められ、V2-receptor拮抗薬投与の後、細胞内浮腫は抑制されることを報告した。今回、AVP拮抗薬投与後の血管条中間細胞の細胞内浮腫の変化を定量する。

BPPVのモデル実験から、とくに難治性クプラ結石症の治療法を検索する。

2) 臨床的研究

めまい発作を反復するメニエール病患者や高度の聴覚障害を伴う患者では内服薬の選択に難渋する。その際、一種類のステロイドホルモンを継続使用する場合が多い。今回、ステロイドホルモンの種類を変更することによって症状が改善した症例があり、報告する。

メニエール病に対するゲンタマイシン(GM)鼓室内投与、前庭神経切断術、2種類の中耳加圧療法、他の新治療について検討した。

めまいリハビリテーションの効果は周知の事実であるが、その評価は十分でない。今回、重心動揺検査、自覚的評価法として北里大学方式の自覚症状評価表と日常生活動作評価表を用いて評価した。

内耳自己免疫病と考えられた難治性めまいの治療、BPPVに対する生活改善の有効性、下船病症例の臨床像と病態について検索する。

B. 研究方法

1) 基礎的研究

ハートレイ系白色モルモットに対して、ミルナシプラン10 mgを連日腹腔内投与し、振子様回転検査でVOR gainを測定して、ミルナシプランが前庭眼反射に与える影響を観察した。ついで、ミルナシプラン0.5、1.0、2.0 mgの3濃度で30日間連日腹腔内投与を行い、投与終了時に脳を摘出、海馬、前庭神経核、前庭神経節でのリン酸化 CREBを観察した。

有色モルモットのの前庭器を摘出し、一部は機械的方法により単離有毛細胞を作製した。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の1mMGM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検討した。摘出卵形囊、半規管、単離有毛細胞を培養し、ASTがGM負荷後の感覚細胞の生存率に及ぼす影響を検討した。野生型ゼブラフィッシュを用い、48穴プレートに8-10匹入れ、ネオマイシンを50, 100, 200, 400 μ Mで1時間暴露した後、神経小丘のS01、S02、O1、OC1の有毛細胞残存率を算出した。

クプラ結石症において、どのような種類の刺激がクプラから耳石塊を遊離させるのに効果的かを動物モデルで検索した。重力、回転、振動の3種の刺激を与えた。

2) 臨床的研究

頻回のもめまい発作にて治療に難渋し、ステロイドホルモンを変更してめまい発作の減少が得られた4症例を対象とした。問診から得られためまい発作の回数、純音聴力検査、眼振所見などを比較検討した。

GM鼓室内投与を一側性のメニエール病(3症例)および同側型遅発性内リンパ水腫(1症例)の計4症例に施行した。これらは保存的治療によってめまいのコントロールができない状態が6か月以上続いた症例で、患側耳に難聴を有する症例を対象とした。アンケートによる症状の変化と検査所見とを比較した。前庭神経切断を内リンパ囊手術無効例に施行し、症状の改善度と前庭機能検査所見を検討した。

中耳加圧療法として、Meniett[®](15例、2000年9月~2008年2月)と鼓膜マッサージ機(10例、2007年10月~2009年12月)を施行し比較した。めまい発作回数、めまい係数、平均聴力レベルを治療前6か月、治療後6か月、治療後7~12か月で比較した。新治療としてメニエール病に生活改善と有酸素運動を行い、めまいと聴覚を評価した。

リハビリテーション後の退院1, 2, 3か月後に以下の評価を行なった。重心動揺検査においては閉眼時の重心動揺軌跡距離を、自覚的評価法においては北里大学方式の自覚症状評価表と日常生活動作評価表のスコアを指標とした。

内耳自己免疫病と考えた難治性めまいにGM内耳内投与、ステロイド全身投与を施行し、前後でめまい症状と前庭機能所見とを比較検討した。BPPV患者に生活改善と運動療法を行い、効果を検討した。下船病症例の臨床像と

平衡機能からその病態と治療法を検討した。

C. 研究結果

1) 基礎的研究

ミルナシプラン高濃度腹腔内投与では、前庭眼反射に異常をきたさなかった。3濃度のミルナシプラン連日腹腔内投与後、海馬台では陽性所見を認めたが、前庭神経核、前庭神経節での陽性所見は得られなかった。

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。GMによる前庭感覚細胞の生存率低下はASTにより抑制された。GM投与2時間後に51%に低下した前庭感覚細胞生存率がAST投与によって81%と有意に上昇した。

ゼブラフィッシュの実験で、コントロール群に比べ、ネオマイシンのいずれの濃度でも有意に有毛細胞が障害されていた。

AVPの投与動物モデルで血管条中間細胞にみられた細胞内浮腫はV2-receptor拮抗薬の前投与で軽減したが、V1a-receptor拮抗薬では軽減しなかった。

クプラ結石症の動物モデルで検索した結果、重力刺激、回転刺激、機械的振動のうち、振動がクプラから耳石塊を遊離させるのに最も有効であった。

2) 臨床的研究

メニエール病難治例に対して、ステロイドホルモンの変更がめまい発作の抑制に有効であることが判った。

GM鼓室内投与後、アンケート調査の結果、総評、健康状態について改善傾向を認めた。症例1、2は内服なしでめまい発作なく1年が経過し、症例3は施行後1か月間は、めまい発作なく経過したが、4か月経過した時点で、内服なしで月に1、2回、軽度のめまい発作のみ認めている。症例4は施行後、2週間めまい発作は抑えられていたが、1か月で再発、2クール目施行後も1か月で再発した。前庭神経切断を施行した症例では、回転性めまい発作は消失し、中枢代償機能は良好であることが示唆された。

Meniett®使用例、鼓膜マッサージ機治療例のいずれも、使用前に比べ使用後はめまい発作回数が優位に減少していた。治療開始後7か月から12か月のめまい係数は、Meniett®使用例、鼓膜マッサージ機では、著明改善(め

まい係数=0)が8例(53%)と7例(70%)、改善(めまい係数=1~41)が7例(47%)と3例(30%)であり、2種類の治療間にめまい係数の割合に有意差を認めなかった。メニエール病の生活改善と有酸素運動はめまいと固定した難聴を改善させるのに有効であった。

リハビリテーション後の重心動揺軌跡距離の改善に関しては、退院時と退院2か月後、退院1か月後と退院2か月後に有意差を認めた。同時期の自覚症状評価と日常生活動作評価の改善に関しても有意差を認めた。一方、退院時と退院1か月後にはすべての検討において有意差を認めなかった。重心動揺軌跡距離は退院3か月後に増加していた。自覚症状評価と日常生活動作評価の改善に関しては経過とともにスコアは減少(改善)し、退院時と退院3か月後、退院1か月後と退院3か月後に有意差を認めた。

内耳自己免疫病の難治性めまいにGM内耳内投与を施行し、めまいは抑制されたが、再発した。ステロイドの全身投与でコントロールでき、維持療法施行中である。BPPV患者の30%以上に耳症状の訴えがあり、多くはめまいの消長とともに変化し、生活改善と運動で軽快・消失した。生活改善と運動実践によって受診1、2回で軽快・治癒する例が全体の85%に上った。下船病の全例が起立や歩行で不安定や揺らぎを示し、閉眼で転倒しそうになった。重心動揺の揺らぎの大きさに関係なく、多数例が着座姿勢で上半身の揺れを示した。明らかな眼振を示した例はなかった。25名中9名で、過去に落下、転倒などによる頭部や頸部、尻の強打、難産の既往があった。このうち2名で脳脊髄液減少症が疑われ、blood patchで症状が著明に改善した。

D. E. 考察と結論

1) 基礎的研究

ミルナシプラン連日投与で前庭神経系での陽性所見が得られなかったのは、前庭神経系ではリン酸化 CREB の発現が促進されない可能性、免疫染色の感度の問題が考えられる。今後、ミルナシプラン以外の薬剤を選択、リン酸化 CREB mRNAの定量での検討などが必要である。

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になった。ASTがROSとNOの産生を抑制し、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、ASTは前庭感覚細胞においてもその障害抑制作用を示すことが判った。ASTの抗酸化作用はビタミンCやビタミンEなどに比較して非常に強力であり、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と思われた。

ゼブラフィッシュの実験で、ネオマイシンによる有毛細胞障害モデルを作成できた。今後はこのモデルを使って様々な治療候補薬物の組み合わせをスクリーニングし、薬物カクテル療法の開発を進める予定である。

AVP投与後の血管条中間細胞の浮腫はV2-receptor拮抗薬の前投与で軽減したことから、V2-receptor拮抗薬はメニエール病の治療薬としての可能性がある。

クプラ結石症モデルにおいて、機械的振動がクプラから耳石塊を遊離させるのに最も有効で、理学療法に応用できると考えた。

2) 臨床的研究

メニエール病難治例に対して、手術療法を検討する前に、ステロイドホルモンの慎重な投与と薬剤の変更について検討する必要がある。

難治症例に対するGM鼓室内注入療法（shotgun法）は、めまい発作をコントロールすることができた。また、治療によって高度感音難聴を来たした症例はなく、コントロール不良例に対する有用な治療法の一つと考えられた。今後、titration法、内リンパ嚢手術との比較、長期成績について検討していく。内リンパ嚢手術無効例などの難治性メニエール病には最終手段として、前庭神経切断が適応となることが示唆された。

鼓膜マッサージ機の圧波形は、Meniett®と類似した最大±12cmH₂Oの陽陰圧パルス波である。圧波は中耳で耳小骨經由の卵円窓刺激、中耳腔經由の正円窓刺激に分かれ、両者が同時に内耳に負荷されるため、Meniett®と同様の治療効果を生じると考えられた。今後、簡便な治療機器として応用できる。メニエール病の生活改善と有酸素運動はめまいと固定した難聴を改善させるのに有効であり、低侵襲の治療法として活用できる。

リハビリテーション後、退院3か月では重心

動揺軌跡距離が有意差を認めないものの増加していた。自覚症状と日常生活動作が改善しているので結果的には良いが、退院後長期経過した後に上記の乖離が一層開いていくのか長期観察が必要である。改善を認めればめまいリハビリの施行回数は減らしていくが、毎日行なうように習慣づけることが必要である。習慣づけが継続できている患者と脱落した患者の予後を比較するためにも長期観察が必要である。

内耳自己免疫病との難治性めまい例が一側の前庭破壊後ステロイドの全身投与でコントロールできたことから、両者を組み合わせた治療法の有効性が示唆された。BPPV患者で生活改善と運動でめまいが軽快・消失したことから、初期治療と再発予防に生活改善が重要であることが確認された。重心動揺検査や眼振検査の結果から、下船病において乗り物は単に発症や増悪のきっかけに過ぎず、受動運動で揺らぎの増悪する脳の機能障害の存在が示唆された。また、重症例は日常生活が著しく損なわれ、長期の休職や退職に追い込まれる。今後、脳脊髄液減少症を考慮した精査、治療の必要性が痛感された。また、視覚と慣性入力を統合する中継核の機能障害が予想され、姿勢制御の仕組みや、能動と受動の違いを脳レベルで解明することも必要になる。

VI. メニエール病、他の前庭疾患の難治化に関する研究（北原、鈴木、武田、高橋正）

A. 研究目的

メニエール病などの前庭疾患はめまいを主症状とするため、難治性の場合には患者の日常行動やQOLを著しく低下させる。薬物治療や理学療法で治癒する場合も多いが、治療に難渋する例もあり、ときとして手術が必要な場合もあり、手術後もめまいが軽快しない例もある。今回の研究ではとくに難治例に焦点を当て、有効な治療法と予防法を確立したい。

難治化予防対策として、難治性メニエール病の精神状態に影響を及ぼす背景因子を検討し、治療上注意すべき事項を明らかにする。メニエール病不全型の初診時検査所見から、その後の経過でメニエール病典型例に移行する症例の特徴を前向きに検討し、治療に役立つ。めまい発作のみを繰り返す症例が末梢性か中枢性か、判断に難渋する場合がある。三次元眼球運動解析を用い、容易に鑑別でき

るよう検討する。

難治例対応策として、内リンパ嚢を薬物投与経路と見立てた内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術を施行し、対照群と比較した長期治療成績を検討する。また、侵襲治療施行前に、ガドリニウム造影剤静注投与による3T MRIを行って内リンパ水腫を評価し、治療効果の評価へ応用する。

機械的膜迷路障害を起こしたモデル動物において半規管感覚細胞機能とクプラの変化とを対比させ、難治性めまいの病態となる可能性を検討する。

BPPVの難治化因子としては頭部外傷が最も多いが、加齢、長期臥床、メニエール病などの内耳疾患も考えられ、BPPVの頭位めまいの消失過程を endpoint として難治例を評価する。

B. 研究方法

今年度は、まず各施設での難治性前庭障害例の実態を把握するため、臨床例の検査所見や治療後経過などを検討した。難治化の定義として、治療困難性と易再発性という二つの要因が考えられるが、今回は各施設の判断基準によった。

難治性メニエール病の精神状態はCornell Medical Index(CMI) および Self-rating Depression Scale(SDS)を用いて評価し、背景因子との相関は多変量解析を用いて検討した。

急性低音障害型感音難聴(LT群)83例および聾型突発性難聴(DT群)41例に対して、血中抗利尿ホルモン値、中耳CTによる後半規管と後頭蓋窩硬膜との距離、後頭蓋窩MRIによるFLAIR画像所見、蝸電図による水腫検出を発症早期に試み、その後メニエール病移行例と検査所見との相関を前向き研究として検索した。

めまい平衡医学会、AAOHNSの治療効果判定基準を参考にして、内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術の術後2年から13年までの経過を対照群と比較検討した。

膜迷路障害動物モデルにおいて、半規管感覚細胞の機能とクプラの変化とを比較した。半規管膨大部神経活動電位の記録によって感覚細胞機能を評価した。

BPPV患者は受診後1週間以内に再診してもらい、以降は1から2週間毎の受診をもらった。受診時に頭位・頭位変換眼振検査を行い、眼振が消失した場合には自覚的に頭位

性めまいが消失した日を問診した。初診時からの頭位めまいの消失過程を、Kaplan-Meier法により比較した。

C. 研究結果

難治性メニエール病の一側罹患例の約30%が神経症、50%がうつ傾向、両側罹患51例の60%が神経症、80%がうつ傾向であった。多変量解析では、CMI、SDS両者とも、罹病期間、後発耳聴力レベルと有意な相関を示した。メニエール病不全型の初診時検査所見として、LT群のうち9例が蝸牛型、5例が確実例に移行し、DT群のうち2例が蝸牛型、1例が確実例に移行した。なお、画像による内リンパ水腫の検出率は従来の内リンパ水腫推定検査よりも高率であり、内リンパ水腫診断としてより有用であった。めまい発作完全抑制率は、内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入施行群は非施行群より有意に良好であった。聴力改善率は術後13年目には両群間に有意差を認めなかったが、聴力温存率は施行群において非施行群より有意に良好であった。

膜迷路障害モデル動物で、半規管膨大部神経活動電位が記録されてもクプラが高度に障害されていた。また、形状の小さな外側半規管でクプラの障害程度が大きいななど各半規管でクプラの障害程度が異なっていた。さらにクプラが巨大化する変化も認められた。

65歳以上のBPPV症例は、64歳以下の症例に比べ、有意に頭位めまいの消失過程が遷延していた。様々な疾患による長期臥床中に発症したBPPV症例は、発症誘因のない特発性BPPV症例に比べ、有意に頭位めまいの消失過程が遷延していた。頭部外傷後に発症したBPPV症例は、特発性BPPV症例に比べ、有意に頭位めまいの消失過程が遷延していた。メニエール病などの内耳疾患に関連して発症したと考えられたBPPV症例と特発性BPPVの間では、頭位めまいの消失過程に差はなかった。さらに、骨量減少および骨粗鬆症を合併する特発性BPPV症例と、骨量が正常範囲の特発性BPPV症例の間で、頭位めまいの消失過程に差はなかった。

D. E. 考察と結論

難治性メニエール病の精神状態を考慮すると、発症早期から考え得るいくつかの保存的治療により速やかに軽快、治癒に導くことが重要である。保存的治療に抵抗を示す場合、機を逸せずして外科治療等の治療法を模索す

ることが重要である。健常耳に聴力変動が生じた場合、ステロイド等で対処するとともに、将来的な疾患経過、補聴対策についての十分な説明が必要である。メニエール病不全型の初発時検査所見のみから、早期にメニエール病に移行する群を推測するのは困難であるが、中～長期的な経過でメニエール病に移行する群を予測できる可能性がある。難治性メニエール病に対する内リンパ嚢経由の高濃度ステロイド治療が長期的にも有効であった。現在は上記治療を進めつつ、薬物治療と外科治療の間の治療法を模索するため、そのまま薬物治療を続行する群、水分大量摂取を指導する群、鼓膜チューブ挿入を施行する群、暗所睡眠を指導する群の4群に分け、無作為化比較試験として2010年から登録を開始している。

膜迷路障害でクプラに種々の変化がみられたことから、これが難治性めまいの病態の一部となることが示唆された。今後は変化したクプラの再生様式を検討する必要がある。

BPPVにおける半規管結石とクプラ結石の病態の違いは、頭位めまいの治癒経過に影響しない可能性が示唆された。高齢者、長期臥床、頭部外傷は、頭位めまいの治癒経過を遷延させる因子と考えられた。一方、内耳疾患および骨粗鬆症の既往は、頭位めまいの治癒経過に影響を与えなかった。

VII. メニエール病重症度判定基準の再検討 (渡辺)

A. 研究目的

メニエール病の病期・重症度分類について、本邦においては、1)日本平衡神経科学会診断基準化委員会(1987):めまいの診断基準化のために資料:メニエール病³⁾、2)厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究分科会:メニエール病の重症度分類(1999)、米国においては、3)AAO-HNS(1995)記載の分類が公表されている。これらの判定は、いずれも主治医の主観的な判定であって、計数的なものではない。2)において重症度の評価基準が点数化されてはいるが、難聴、めまいとも客観的に計数化されたものではない。診療時点でのめまい発作の重症度そのものを客観的に評価する必要がある。

B. 研究方法

めまい程度と回数を評価する短・中期的指数が、重症度をより実感的に判定し、さらに、

治療効果の評価に役立つことが期待できる。めまい発作回数を月単位の回数に平均化し、これにめまい程度を勘案した評価指数の導入を提案したい。

C. 研究結果

メニエール病の重症度をより患者の病態に依りて経時的に評価でき、さらに治療後の短・中期的評価に応用できることが予想される。

D. E. 考察と結論

メニエール病の最大の難病性であるめまい発作評価を再検討する必要性を示した。具体的評価法について今後検討して行く。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・鈴木 衛, 山嵜達也, 他:めまい 耳鼻咽喉科・頭頸部外科研修ノート 診断と治療社 98-102, 2011
- ・鈴木 衛, 本庄 巖, 他:フラフラ感を訴える患者にどう対処するか? 耳鼻咽喉科診療 私のミニマム・エッセンシャル 全日本病院出版会 47-49 2011
- ・大塚康司, 鈴木 衛, 本庄 巖, 他:メニエール病と頭位変換めまいの違いは? 耳鼻咽喉科診療 私のミニマム・エッセンシャル 全日本病院出版会 50-51 2011
- ・小川恭生, 鈴木 衛, 本庄 巖, 他:めまいの性状差による治療法の差は? 耳鼻咽喉科診療 私のミニマム・エッセンシャル 全日本病院出版会 53-55 2011
- ・大塚康司, 鈴木 衛, 小川恭生, 箕輪良行:BPPV 後半規管/外側半規管型の病態生理と病歴, 眼振所見の特徴. 救急・ER ノート1 もう怖くないめまいの診かた、帰し方 羊土社 151-157 2011
- ・Shimizu S, Cureoglu S, Yoda S, Suzuki M & Paparella MM: Blockage of longitudinal flow in Meniere's disease: A human temporal bone study. Acta Otolaryngol 131: 263-268, 2011
- ・鈴木 衛:高齢者のめまい. 日老医誌 48: 619-621, 2011
- ・高橋正紘:乗り物酔い. 山口徹, 他:今日の治療指針 医学書院 877-878, 2012
- ・高橋正紘:薬も手術もいらぬめまいメニエール病の治療. 角川 SSC 新書 2012
- ・高橋正紘:有酸素運動導入で一新されたメニエール病の治療と概念. Equilibrium

Res70 : 204-211、2011

- Aoki M, Wakaoka Y, Hayashi H, Nishihori T, Kuze B, Mizuta K, Ito Y. : The relevance of hypothalamus-pituitary-adrenal cortical axis-related hormones to the cochlear symptoms in Meniere's disease. *Int J Audiology* 50:897-904, 2011
- Aoki M. : Meniere's disease: evidence and outcomes. *Int J Audiology* 50 : 640、2011
- Tanaka K, Abe C, Sakaida Y, Aoki M, Iwata C, Morita H : Subsensory galvanic vestibular stimulation augments arterial pressure control upon head-up tilt in human subjects. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 166 : 66-71、2012
- Aoki M, Sakaida Y, Tanaka K, Mizuta K, Ito Y. : Evidence for vestibular dysfunction in orthostatic hypotension. *Exp Brain Res* (印刷中)
- Nishihori T, Aoki M, Jian Y, Nagasaki S, Futura Y, Ito Y : Effects of aging on lateral stability in quiet stance. *Aging Clinical and Experimental Research* (印刷中)
- Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Sekine K, Shiiba K, Matsuda H, Kusama K, Kataoka R, Pawankar R, Baba S, Yagi T, Okubo K. : Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test identifies traumatic perilymphatic fistula due to penetrating middle ear injury. *Acta Otolaryngol* 131: 937-944, 2011
- 池園哲郎 : めまいの新しい疾患概念 外リンパ瘻. *Equilibrium Res* 70 : 189-196, 2011
- 池園哲郎 : めまい 最新のトピックス. 外リンパ瘻とめまい. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 83 : 51-57、2011
- Takatoshi Inaoka, Hirofumi Shintaku, Takayuki Nakagawa, Satoyuki Kawano, Hideaki Ogita, Tatsunori Sakamoto, Shinji Hamanishi, Hiroshi Wada, Juichi Ito. Piezoelectric materials mimic the function of the cochlear sensory epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108 : 45.18390-18395, 2011
- Yoshida A, Kitajiri S, Nakagawa T, Hashido K, Inaoka T, Ito J. Adipose tissue-derived stromal cells protect hair cells from aminoglycoside. *Laryngoscope*. 1281-1286 121:1281-1286, 2011
- 伊藤壽一. 人工内耳の適応に関する考察. *耳鼻臨床*. 104:1-6, 2011
- 田浦晶子、三浦誠、扇田秀章、船曳和雄、伊藤壽一 : Short-arm型後半規管BPPVが疑われた4症例の検討. *Equilibrium Research* 70:151-158. 2011
- 田浦晶子、伊藤壽一 : 有毛細胞の再生治療. *Clinical Neuroscience* 29:1382-1384. 2011
- Akiko Taura, Eriko Ogino, Hideaki Ohgita, Takayuki Nakagawa, Kazuo Funabiki, Juichi Ito. Benign paroxysmal positional vertigo related to allergic otitis. *The American Journal of Case Reports*. 12: 169-172. 2011
- Kakigi A, Okada T, Takeda T, Takeda S, Nishioka R, Taguchi D, Nishimura M, Yamasoba T. Endocytosis of cationized ferritin in marginal cells of the stria vascularis is regulated by protein kinase, protein phosphatase, and MEK/ERK and PI3-K signaling pathways. *Otol Neurotol*. 32:856-62, 2011.
- 柿木章伸. 温度性眼振検査、電気眼振図の諸検査. *JHONS* 27:761-767, 2011.
- 柿木章伸. 自己免疫疾患. *MB ENT* 136: 45-51, 2012.
- K Terao, S Cureoglu, et al. : Pathologic correlations of otologic symptoms in acute lymphocytic leukemia. *Am J Otolaryngol HNS* 32: 13-18, 2011.
- K Terao, S Cureoglu, et al. : Marrow-Middle ear connections: a potential cause of otogenic meningitis. *Otol Neurotol* 32: 77-80, 2011.
- K Terao, S Cureoglu, et al. : Cochlear changes in presbycusis with tinnitus. *Am J Otolaryngol HNS* 32: 215-220, 2011.
- 土井勝美 : 私の処方箋 : 良性発作性頭位めまい症. *JOHNS* 27: 1328-1330, 2011.
- 土井勝美 : 反復するめまいへの対応 : メニエール病. *ENTONI* 136: 1-7, 2011.
- 土井勝美 : 突発性難聴とめまい. *Clinical Neuroscience* 中外医学社, 印刷中.
- 土井勝美 : メニエール病の手術治療とその効果. *耳鼻咽喉科日常診療スーパーガ*