

月 右向き眼振を伴うめまい発作の反復あり、平成22年8月デキサメタゾン1.0mgに変更した。その後、めまい発作はなくデキサメタゾン0.5mgとして、平成22年9月にはデキサメタゾンの処方を終了した。その後、明らかなめまい発作はないが、浮動感等の有症状時にデキサメタゾン0.5mgを断続的に使用している。めまい係数は0で著明改善に該当した。

【症例4】60歳代の男性。2,3日前からの右耳閉塞感を主訴に、平成22年11月当科初診した。既往歴として約20年前に回転性めまい発作歴があった。鼓膜正常、純音聴力検査で右低音障害型の感音難聴を認めた。明らかな注視方向性眼振、頭位・頭位変換眼振は認めなかった。内耳循環改善剤、Vit B12に加えて、プレドニゾン20mgからの漸減投薬を開始した。その後、右耳閉塞感の増悪を伴う、回転性めまい発作があり再診した。左向き2度の水平・回旋混合性眼振を認め、右メニエール病と診断した。重症度分類では病態の進行度が1点、自覚的苦痛度が1点、日常生活の制限が1点で、stage 2の可逆期と判断した。

平成23年1月から4月まで、ステロイドホルモン剤の処方を行わず、イソソルビド、内耳循環改善薬、Vit B12のみを継続していたが、右耳閉塞感と右低音障害の反復は続いていた。平成23年5月上旬、激しい回転性めまい発作と右低音障害の悪化を認めたため、デキサメタゾン0.5mgを開始した。その後、めまい発作は認めていなかったが、平成23年8月再度めまい発作と右耳閉塞感の増悪あり、デキサメタゾンを1週間のみ1.0mgへ増量し、以後0.5mgへ減量した。平成23年11月以後はステロイドホルモン剤は処方せず、めまい発作も消退している。めまい係数は12.5で改善に該当した。

#### D. 考察

・携帯型ビデオ式眼振記録装置について。

めまいを主訴に受診する患者の中で、診察時にめまいが軽快し眼振を認めないために診断が難しい症例が多いことが問題となっている。特に発症から受診まで日数を要する大学病院等では特にその傾向が強い。そのため、以前から携帯型眼球運動記録装置を用いた検討がなされてきた。今までの研究はすべてENGを用いたものであり、電極

の装着が患者個人には困難であるために発作時に速やかに記録することができなかつたり、回旋成分の評価ができない等の問題があり普及していなかった。今回の研究はこれらの問題点に着目し、VNGを携帯化することで解決しようと考えた。今回の研究により、携帯型VNGはめまい発作時に患者自身が眼球運動記録可能であることが明らかとなった。携帯型VNG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る。今後は、機器の改良や症例の蓄積を行ない、臨床応用に向けて研究を行っていく予定である。

・ステロイドホルモン剤について

ステロイドホルモン剤は主に作用時間の長さから、短時間作用型、中間作用型、長時間作用型の3種類に分類される。そして、ステロイドホルモン剤の薬理動態としては、抗炎症効果、血中半減期、そしてミネラルコルチコイド作用の有無が重要である。抗炎症効果は作用時間の長さに応じて強く、短時間作用型よりは中間作用型、さらには長時間作用型が強くなっている。血中半減期も長時間作用型ほど長くなっている。これに対してミネラルコルチコイド作用は作用時間の短い短時間作用型が強く、次いで中間作用型であり、デキサメタゾンなど長時間作用型のミネラルコルチコイド作用は極めて弱いとされている。

ミネラルコルチコイド活性のある糖質コルチコイドの大量投与により内リンパ水腫の発生を動物実験で証明したとの報告(竹田ら)もあり、また、急性低音障害型感音難聴でプレドニゾロンの大量投与により聴力が悪化する場合がある(真鍋ら)など、ミネラルコルチコイド作用のあるステロイドホルモン剤の大量投与は低音障害型感音難聴あるいはメニエール病の治療としては注意を要すると考えられる。今回の4症例では、プレドニゾロンの投与量は少量投与に該当するが、いずれも比較的長期の投与が行われている。ミネラルコルチコイド作用のないデキサメタゾンへの変更によりめまい発作が有意に抑制されたことは、薬剤変更と内リンパ水腫との間の関連を強く想起させる。現時点では急性感音難聴に対する治療としてステロイドホルモン剤の投与は推奨されているが、メ

ニエール病に対するステロイドホルモン剤の使用は推奨されていない。ミネラルコルチコイド作用のない長時間作用型のステロイドホルモン剤は、短時間作用型に比べて副腎不全などの合併症のリスクが高い点は事実であり、使用には非常に慎重であるべきだが、その上で、めまい発作を反復する難治なメニエール病例に対しては、ゲンタマイシン鼓室内注入あるいは内リンパ嚢開放術を施行する前に検討してもよい治療法であると考ええる。

## E. 結論

試作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。従来の据え置き型眼球運動記録装置に比べ、精細ではないものの、水平、垂直、回旋の各運動が視認できるレベルであった。患者自身が発作時の眼振を記録することが可能であった。今後、さらに機器の改良や症例の蓄積を行なう予定である。

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剤の変更がめまい発作の抑制に有効であった症例を経験した。メニエール病難治例に対して、ゲンタマイシン鼓室内注入や内リンパ嚢開放術などを検討する前に、ステロイドホルモン剤の慎重な投与と薬剤の変更について、検討してみる必要があると考ええる。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・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(9):937-44, 2011

・池園哲郎 めまいの新しい疾患概念 外リンパ嚢 Equilibrium Research 70 巻 3 号 Page189-196

・池園哲郎 【めまい 最新のトピックス】 外リンパ嚢とめまい 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

(0914-3491)83 巻 1 号 Page51-57

### 2. 学会発表

・シンポジウム 池園哲郎, 新藤晋, 杉崎一樹, 松田帆, 関根久遠, 椎葉恭子, 加瀬康弘 耳科診療における新技術 難聴・めまいのバイオマーカー CTP の新展開 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11

### <一般演題>

・片岡祐子, 池園哲郎, 福島邦博, 結縁晃治, 濱田浩司, 菅谷明子, 前田幸英, 西崎和則: CTP 検出により術前診断が可能であった外リンパ嚢例, 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (京都府京都市) 2011. 5. 19~21

・平岡美紀, 池園哲郎, 平岡満里, 黒田呈子, 高田昌彦, 宮地重弘, 大黒浩: 分子のサル眼組織における局在とアイソフォームの検討, 第 115 回日本眼科学会総会 (東京都千代田区) 2011. 5. 12~15

・池園哲郎, 新藤晋: バイオマーカーを用いた外リンパ漏出の診断法の実際とその限界, 第 73 回耳鼻咽喉科臨床学会 (長野県松本市) 2011. 6

・新藤晋, 池園哲郎, 森美穂子, 大久保公裕: 人工真皮とシリコン板を用いた外耳道皮膚再生療法, 第 73 回耳鼻咽喉科臨床学会 (長野県松本市) 2011. 6

・松田帆, 池園哲郎, 杉崎一樹, 坂本圭, 伊藤彰紀: 外リンパ嚢診断基準改訂案について, 第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 (福岡県福岡市) 2011. 10

・池園哲郎, 杉崎一樹, 松田帆, 坂本圭, 伊藤彰紀: 正円窓アプローチによる人工内耳電極挿入についての考察, 第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 (福岡県福岡市) 2011. 10

1.) 堤内亮博, 中嶋正人, 新藤晋, 平岩文, 和田伊佐雄, 柴崎修, 善浪弘善, 坂本圭, 加瀬康弘, 池園哲郎: 受傷後 1 年 3 ヶ月経過後も迷路気腫が残存している右耳かき外傷の 1 症例, 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11

・新藤晋, 池園哲郎, 杉崎一樹, 松田帆, 柴崎修, 伊藤彰紀, 加瀬康弘: 携帯型眼球運動記録装置の開発 第一報, 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11

・杉崎一樹, 池園哲郎, 新藤晋, 松田帆, 小川洋, 堤内亮博, 平岩文, 和田伊佐雄, 柴崎修, 中嶋正人, 善浪弘善, 坂本圭, 加瀬康弘: CTP 検査を用いた中耳真珠腫による内耳瘻孔深達度診断の工夫, 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11

・関根久遠, 池園哲郎, 木村百合香, 椎葉恭子, 喜多村健, 八木聡明, 松根彰志, 大久保公裕: 高齢者及び超高齢者における内耳 microRNA 発現の比較検討, 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11

・小川洋, 小林徹郎, 松井隆道, 野本幸男, 今泉光雅, 大森孝一, 池園哲郎: 中耳真珠腫における迷路瘻孔 外リンパ瘻分類における診断基準作成へ向けての検討, 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11

・野口佳裕, 高橋正時, 粕山直子, 池園哲郎, 岸本誠司, 喜多村健: 側頭骨 Giant Cell Reparative Granuloma の 1 例, 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11

・木村百合香, 池園哲郎, 加藤智史, 喜多村健: 高齢者ヒト蝸牛ラセン靭帯における Cochlin の発現と年齢に関する検討, 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11

・吉村豪兼, 岩崎聡, 西尾信哉, 工穰, 宇佐美真一, 熊川孝三, 東野哲也, 佐藤宏昭, 長井今日子, 武市紀人, 石川浩太郎, 池園哲郎, 内藤泰, 福島邦博, 君付隆, 中西啓, (Usher 症候群に関する調査研究班) Usher 症候群の全国アンケート調査結果とタイプ分類における課題 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11

・岩佐陽一郎 (信州大学 医学部耳鼻咽喉科), 岩崎聡, 西尾信哉, 工穰, 宇佐美真一, 熊川孝三, 東野哲也, 佐藤宏昭, 長井今日子, 武市紀人, 石川浩太郎, 池園哲郎, 内藤泰, 福島邦博, (優性遺

伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班) 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11

・柴崎修, 堤内亮博, 中嶋正人, 善浪弘善, 池園哲郎, 伊藤彰紀, 加瀬康弘 外耳スプレーによる外耳道および中耳への薬液浸透 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11

・畑裕子, 小嶋康隆, 松本有, 田中友佳子, 桑内麻也子, 馬場美雪, 奥野妙子, 池園哲郎 ダイビングが誘因となった急性聴覚前庭障害の 2 症例 第 21 回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11

・池園哲郎, 杉崎一樹, 松田帆, 坂本圭, 伊藤彰紀 正円窓アプローチによる人工内耳電極挿入についての考察 第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 (福岡県福岡市) 2011. 11

・松田帆, 池園哲郎, 杉崎一樹, 坂本圭, 伊藤彰紀 外リンパ瘻診断基準改訂案について 第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 (福岡県福岡市) 2011. 11

## H. 知的財産権の出願状況

・特許

### 1 【日本】 発明の名称: 眼振誘発装置

発明の名称: 眼振誘発装置

出願番号: 特願 2005-179515

出願日: 2005 年 6 月 20 日

公開番号: 特開 2006-346346

公開日: 2006 年 12 月 28 日

特許番号: 特許第 4625973 号

登録日: 2010 年 11 月 19 日

発明者: 加藤政利、新藤晋、野原秀明、池園哲郎、八木聡明

特許権者: 学校法人日本医科大学

特許満了予定日: 2025 年 6 月 20 日

#### 研究要旨

1) 内耳は、臓器が小さく内耳骨包に包まれている。開窓すると機能障害をおこす等の理由で、現在の検査技術では非侵襲的に形態診断を行い、病態解明をすることが困難である。このため新規治療法開発も不十分である。光コヒーレンストモグラフィ（OCT）は、近赤外光が組織内部まで入り込むことを利用して非侵襲的に断層像を得る方法で、網膜や皮膚付属器、血管壁の診断などの非破壊検査として利用されている。我々は、これを内耳の病態診断、動物実験での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、評価を行った。基礎研究では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は可能であることを確認した。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は特に重要である。現在は前庭・半規管に対する検討を行い、ヒト用のデバイスを検討中である。

2) 昨年度、椎骨脳底動脈循環不全症（VBI）の中で複雑な眼球運動を呈する症例について、眼振緩徐相ベクトルと急速相ベクトルとの角度関係について比較検討した。今回は対象をさらに脳梗塞等の非末梢性めまい疾患に広げて検討した。末梢前庭障害においては眼振緩徐相と急速相のベクトル角度差は 180 度周辺に分布したのに対し、一方、非末梢性症例においては、病的眼振の信号源が眼振急速相を駆動する中枢にあることが予想され、眼振急速相と眼振緩徐相との角度は 180 度から大きく離れていた。緩徐相と急速相のベクトルの角度関係を検討する事で、末梢性と非末梢性疾患を鑑別する一助に成りうると考えられた。

3) 前回、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および解析を行う方法について報告を行い、中枢性めまいと末梢性めまい間で比較を行った。今回は正常者を対象として SDT を施行し、その結果をもとに各種パラメータの正常範囲を推定した。さらに、得られた正常範囲を各種めまい症例にも適応し検討を行った。正常者はめまいの既往のない 20 歳代～50 歳代までの男女 15 名である。（20 歳代：3 名、30 歳代：4 名、40 歳代：5 名、50 歳代 3 名）検討を行ったパラメータは、関谷らの報告した全辺長、各辺長、距離、離開度、偏倚に加え、筆記速度、頂点における角度、および辺の蛇行度である。さらに得られた正常範囲を、各種めまい症例に適応し、正常範囲より逸脱した症例において、疾患名及び正常範囲より逸脱したパラメータについて検討を行った。

#### A. 研究目的

1) 内耳は、臓器が小さく内耳骨包に包まれている。開窓すると機能障害をおこす等の理由で、現在の検査技術では非侵襲的に形態診断を行い、病態解明をすることが困難である。このため新規治療法開発も不十分である。

光コヒーレンストモグラフィ（OCT）は、近赤外光が組織内部まで入り込むことを利用して非侵襲的に断層像を得る方法で、網膜や皮膚付属器、血管壁の診断などの非破壊検査として利用されている。我々は、これを内耳の病態診断、動物実験での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、評価を行った。

2) 難治性めまい疾患の中には非末梢性疾患も多

くあり、末梢性との鑑別が必要である。従来、眼球運動の解析は、眼振の緩徐相を中心に行われており、眼振緩徐相と急速相との角度関係についてはあまり検討されてこなかった。末梢前庭疾患においては、眼振急速相は、眼振緩徐相で起こった眼球偏位を null にするために起こるものと考えられるので、この場合眼振緩徐相と急速相の角度差は 180 度周辺に分布するものと予想される。一方、非末梢性疾患では、病的眼振の信号源が末梢前庭器でなく、眼振急速相を駆動する脳幹網様体などにある症例などが存在することが予想される。そこで、我々は、昨年度に引き続き非末梢性症例を対象に眼振の緩徐相、急速相の角度関係について検討した

3) SDTは被検者に四角を筆記するだけの非常に簡便で、低侵襲な検査である。この検査を、コンピュータを用いて記録・解析を行うことで、簡便に解析を行うことができるようになった。今回、正常者を対象にSDTを施行し、本検査法における正常値を算定した。また、得られた正常値を各種めまい症例に適応し、中枢性めまい症例と末梢性めまい症例の鑑別に有用か検討を行った。

## B. 研究方法

1) 本実験は、本学倫理委員会の承認を得て行った。

1. マウス (C57BL6, オス, 5週齢, 10週令, 25週齢)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った。また3次元再構築を行った。

2. モルモット (ハートレイ系, 12週齢)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)で撮像を行った。

3. 成獣マウス(ICR)を用いて、生きた状態でブラを開放して内耳骨包を露出し、OCT装置(1060nm)で撮像を行った。

4. 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。

2) 赤外線フレンツェルを用いて眼振をDVDに記録し、市販VOGにて眼球運動の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。対象として2006年から2011年までに京大耳鼻科めまい外来を受診した症例で、非末梢性疾患10例についてベクトル解析を行った。対象としてコントロールのカロリック5例、末梢性疾患10例についても比較検討を行った。

3) 正常者はめまいの既往のない20歳代~50歳代までの男女15例である。(20歳代:3例、30歳代:4例、40歳代:5例、50歳代3例)ペンタタブレット上で記入を行い、我々の開発したソフトを用いて、検査結果の記録及び解析を行った。検討を行ったパラメータは、関谷らの報告した全辺長、各辺長、距離、離開度、偏倚に加え、筆記速度、頂点における角度、および辺の蛇行度である。今回はさらに、得られた正常値を、当院外来を受診している中枢性めまい症例及び末梢性めまい症例に適応した。(中枢性めまい症例14例、末梢性めまい症例22

例)

## C. 研究結果

1) 1. 5週齢から25週齢まで、全てで内耳の内部構造が描出された。ライスネル膜やヘリコotreマは明瞭に描出された。

2. 比較5条件のどれを用いても内耳は描出された。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。

3. 手術手技は可能で、あぶみ骨動脈に隠れる部分以外は描出可能であった。

4. 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分かった。

2) 昨年度の結果と同様に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。それらと比較して、非末梢性めまい症例では角度にばらつきがあった。またこの傾向は眼振の速度に依存しなかった。

3) 各種パラメータのうち、正常者を対象として行った結果は、離開度、頂点の角度、蛇行度については年齢とともに大きくなる傾向が見られた。また、筆記速度については年齢とともに低下していた。

この結果をめまい症例に適応した。前回の研究で有意差が得られたパラメータ(全辺長、頂点の角度、蛇行度)について、各めまい症例において検討を行ったところ、中枢性めまい症例では上記パラメータにおいて、1つ以上異常があった症例が11/14例、末梢性めまい症例では1つ以上異常があった症例が5/22例であった。3つのパラメータのいずれかの異常の有無により中枢性めまいと末梢性めまいの鑑別を行った場合、感度は78.6%、特異度は77.3%となった。

## D. 考察

1) 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は可能であることを確認した。

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は特に重要である。

血液はヘモグロビンを多く含み、光学的に不透明である。血管部分はこのために描出が難しかったが、蝸牛骨包は問題にならないことが分かった。

2) 眼振の急速相の機序として脳幹部網様体が関与しているとされている。そのため、非末梢性めまいでは局所の循環障害による虚血により眼振の急速相と思われるような早い眼球運動が生じている可能性があると思われる。

2) パラメータによって、正常値の範囲が、年齢により変化がみられ、今後正常値を決定するうえで、年齢を考慮する必要があると考えられた。本検査はペンタブレットの上で四角形を描くのみであり、非常に低侵襲な検査である。また、解析をコンピュータにさせることで、数分程度で解析が可能であり簡便に検査を行うことが可能である。また、本検査を中枢性めまいと末梢性めまいの鑑別を行う目的で用いたところ、感度78.6%、特異度77.3%となり有用な検査と考えられた。

## E. 結論

- 1) OCTは内耳描出に有効な手段となり得る。現在ヒト用プローブを作成中で、今後ヒトでの評価を行いたい。
- 2) 眼振の緩徐相、急速相の角度関係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となるものと考えられた。
- 3) 本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となりうると思われた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

・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)):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. Vol. 70 (3). 151-158. 2011

・田浦晶子、伊藤壽一：有毛細胞の再生治療. Clinical Neuroscience. Vol. 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. Vol. 12. 169-172. 2011

### 2. 学会発表

・Ito J. Regeneration Ear Medicine for Inner Ear Disease. 12th Asia-Oceania ORL-HNS Congress, Auckland, New Zealand, The Aotea Centre. Mar 4 2011.

・Ito J. Drug delivery system to the cochlea. The Ear Foundation, Tissue engineering in the auditory system:Paving the way from basic science to clinical practice, London, United Kingdom, The Royal Society. June 2 2011

・Ito J. Development of a novel therapeutic method for sensorineural hearing loss: Implantation of an artificial sensory epithelium. New Trends in Hearing Implant Science - EAS and VSB Workshop in Hakuba. 長野県. June 25-26 2011

・Ito J. Novel Local Drug Delivery System for Treatment of Sensorineural Hearing Loss. CORLAS Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum 2011. Bruges, Belgium. Sep 7 2011.

・Ito J. Round Table : Looking into the future of otology ; "Micromechanics in otology" 28th Politzer Society Meeting, Athens, Greece. 2011. Sep 29

・Ito J. Plenary Session : Cochlear Implants: Past, present, future ; "Development of a novel therapeutic method for sensorineural hearing loss by a newly-invented artificial auditory epithelium" 28th Politzer Society Meeting, Athens, Greece. 2011. Sep 30

・Ito J. Plenary Address V : Development of a

novel therapeutic method for sensorineural hearing loss using an artificial auditory epithelium. 8th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (APSCI2011), Daegu, Korea, 2011 Oct 28

・Ito J. Evening Plenary Session: Application of tissue engineering system in the treatment of hearing loss. The 11th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems, Hawaii, U. S. A. 2011 Dec 17

・伊藤壽一. シンポジウム: 神経再生医療の最前線「再生医療を応用した内耳障害の治療」第10回 日本再生医療学会総会. 2011年3月1日. 東京.

・伊藤壽一. 聞こえの仕組みと難聴の治療方法. 耳の日記念公開講演会. 2011年3月6日. 京都.

・伊藤壽一. 難聴と再生医療. 日本耳鼻咽喉科学会広島県地方部会・広島県耳鼻咽喉科医会平成23年度総会ならびに学術講演会. 2011年4月16日. 広島.

・伊藤壽一. 再生医療による難聴の治療. 第41回南大阪耳鼻咽喉科研究会. 2011年7月23日. 大阪.

・伊藤壽一. 感音難聴治療への新しい取り組みと手術トレーニングについて. 兵庫県耳鼻咽喉科医会総会ならびに第185回臨床懇話会. 2011年7月24日. 神戸.

・伊藤壽一. 公開シンポジウム: II 感覚器窓外の治療の研究「聴覚障害の治療の進歩」日本学術会議臨床医学委員会感覚器分科会 公開シンポジウム 感覚器医学ロードマップ 感覚器障害の克服と支援を目指す10年間 中間報告会. 2011年8月9日. 東京.

・伊藤壽一. 講話: 「難聴の新しい治療法」京都大学医学部解剖体祭 白菊会総会. 2011年10月20日. 京都.

・伊藤壽一. 特別講演: 「感音難聴に対する再生医療の応用」日本耳鼻咽喉科学会茨城県地方部会学術講演会. 2011年10月30日. 茨城県.

・坂本達則 足立恒道 中川隆之 伊藤壽一. 光コヒーレンストモグラフィ (OCT) を用いた非侵襲的な蝸牛描出. 第56回日本聴覚医学会. 2011/10/27-28, 福岡 (口演)

・坂本達則 足立恒道 中川隆之 伊藤壽一. 光コヒーレンストモグラフィ (OCT) を用いた蝸牛内部構造の可視化: 光源の検討. 第21回日本耳科学会. 2011/11/24-26, 沖縄 (口演)

・田浦晶子、中川隆之、伊藤壽一: 内耳障害へのEspin遺伝子導入. 第10回日本再生医療学会. 2011年3月2日. 東京.

・田浦晶子、中川隆之、伊藤壽一: 内耳障害におけるPKC経路についての検討. 第112回 日本耳鼻咽喉科学会. 2011年5月19- 21日. 京都.

・田浦晶子、鳥居絃子、荻野枝里子、扇田秀章、船曳和雄、伊藤壽一. 起立性低血圧症の眼球運動所見についての検討. 第29回 頭頸部自律神経研究会. 2011年8月27日. 大阪

・田浦晶子、鳥居絃子、清水章子、荻野枝里子、扇田秀章、船曳和雄、伊藤壽一: 頸性めまい症例の特徴的検査所見の検討: 第12回京滋めまいカンファレンス. 2011年10月22日. 京都

・田浦晶子、鳥居絃子、荻野枝里子、扇田秀章、船曳和雄、伊藤壽一: 眼振ベクトル解析と眼球運動に関する検討: 第70回日本めまい平衡医学会. 2011年11月16-18日. 千葉

・田浦晶子、中川隆之、伊藤壽一、PKC経路活性化による内耳障害治療: 第21回日本耳科学会. 2011年11月24-26日. 沖縄

・扇田秀章、船曳和雄、田浦晶子、鳥居絃子、荻野枝里子、伊藤壽一: Square Drawing Testのコンピュータ化. 第112回日本耳鼻咽喉科学会学術集会, 2011. 5, 京都.

・扇田秀章、船曳和雄、田浦晶子、鳥居絃子、荻野枝里子、伊藤壽一: 頸部捻転刺激によるVORへの影響の検討. 第13回京滋めまいカンファレンス, 2011. 10, 京都.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

検討中

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

## H. 健康危険情報について

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

メニエール病の発症と抗利尿ホルモンの関連に関する研究

研究分担者 氏名 柿木章伸 東京大学講師

**研究要旨** メニエール病の病理組織学的特徴は内リンパ水腫である。昨年までに我々は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、ヒトのメニエール病の病態にきわめて類似しているモデル動物を作製した。本年度は、これまでほとんど研究されていない前庭・半規管における内リンパ水腫の程度について検討を行った。

結果としては、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ることが判明した。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。

本研究結果は、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。しかしながら、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今後のさらなる研究が必要である。

#### A. 研究目的

メニエール病の病理組織学的特徴である内リンパ水腫形成に関与する因子を前庭・半規管に関して検討する。

#### B. 研究方法

モルモット 28 匹を使用し、全身麻酔下に左側内リンパ管・囊閉塞術を施行した。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  $\mu$ g/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。図 1 に対象と方法のサマリーを示す。全ての動物の側頭骨標本を作製し、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(図 2)。統計学的検討は Tukey test を用い、危険率 5% 未満を有意差ありと設定した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、東京大学大学院医学系研究科動物実験委員会の規定に沿って行った。

#### C. 研究結果

図3に球形囊の前庭に対する面積比の比較を示す。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、次いで手術後4週灌飼育した動物に有意な内リンパ水腫を認めた。

図4、5に卵形囊、半規管の骨迷路に対する膜迷路の面積比の比較を示す。いずれの群間にも統計学的有意差を認めなかった。

#### D. 考察

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・内リンパ囊にはV2R, AQP2の発現が確認されている(1、2)。内リンパ囊を傷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り、より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囊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(3)ことに類似している。今回の検討では、球形囊にのみ有意な内リンパ水腫を認め、卵形囊・半規管には認めなかった。原因としては、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予想される。この点に関して、今後さらなる検討が必要と考える。

#### E. 結論

実験的内リンパ水腫動物の前庭・半規管の内リンパ水腫の程度を検討した。

球形囊では有意な内リンパ腔増大を認めた



が、卵形嚢、半規管膨大部では有意差を認めなかった。

内リンパ管・嚢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た。

これらの結果より、内リンパ嚢の機能障害に抗利尿ホルモンV2 効果が加わることで内リンパ水腫が増悪すると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

・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.* Jul;32(5):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.

### 2. 学会発表

・田口大藏, Hubert Loewenheim, 柿木章伸, 竹田泰三, 北野博也. ラット内リンパ嚢内腔上皮細胞に対するADHおよびV2受容体拮抗薬の効果. 第112回日本耳鼻咽喉科学会総会ならびに学術講演会 2011.05.19-21 京都

・Kakigi A, Egami N, Sakamoto T, Nishioka R, Hyodo M, Takeda T, Yamosoba T. A new animal model for Meniere's disease. 48th Inner Ear Biology Workshop. Lisbon, Portugal, 2011. 9. 18-21

・田口大藏, Hubert Loewenheim, 柿木章伸, 竹田泰三, 北野博也. ラット内リンパ嚢内腔上皮細胞に対するAQP2およびAQP3の免疫組織学的局在. 第70回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 2011.11.16-18 佐倉

・西村 将彦, 柿木 章伸, 竹田 泰三, 土井 勝美, 兵頭 政光. Vasopressin投与によるラット血管条細胞間隙の経時的変化とVasopressin type 2 antagonist投与における効果. 第21回日本耳科学会総会・学術講演会, 2011.11.24-26 沖縄

・江上 直也, 柿木 章伸, 竹田 泰三, 西

岡 利恵, 山嵜 達也. 内リンパ嚢におけるロイコトリエン受容体の発現について. 第21回日本耳科学会総会・学術講演会, 2011.11.24-26 沖縄

・浦田 真次, 檜尾 明憲, 江上 直也, 狩野章太郎, 坂本 幸士, 柿木 章伸, 岩崎 真一, 山嵜 達也. 髄膜炎をきたした内耳奇形症例に対する部分的内耳充填術: キヌタ骨長脚によるplugging. 第21回日本耳科学会総会・学術講演会, 2011.11.24-26 沖縄

・柿木 章伸, 江上 直也, 坂本 幸士, 西岡 利恵, 兵頭 政光, 山嵜 達也. 実験的内リンパ水腫動物にめまいは起きるか? 第21回日本耳科学会総会・学術講演会, 2011.11.24-26 沖縄

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## H. 健康危険情報について

なし

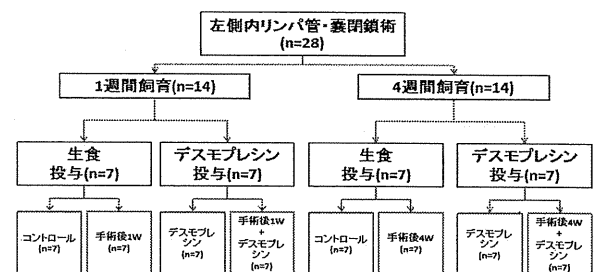


図1 方法と対象のサマリー

## 球形嚢・卵形嚢・半規管の面積比



球形嚢 アブミ骨底板を含む面での膜迷路  
卵形嚢 外側半規管膨大部を含む面での膜迷路  
半規管 後半規管膨大部を含む面での膜迷路

図2 球形嚢、卵形嚢、半規管における膜迷路の占める割合

膜迷路の占める割合 (%) = (塗りつぶした膜迷路の面積 / 骨迷路の面積) × 100

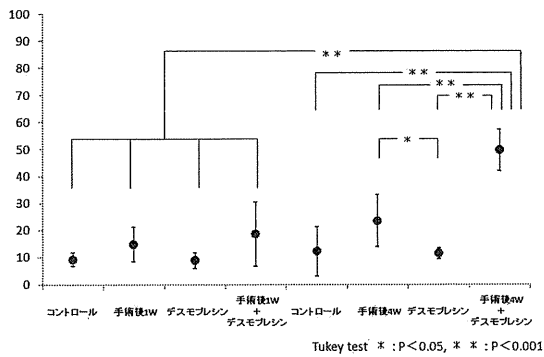


図3 球形嚢の骨迷路に対する面積比の比較

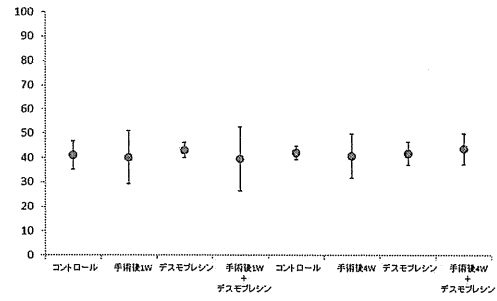


図4 卵形嚢の骨迷路に対する面積比の比較

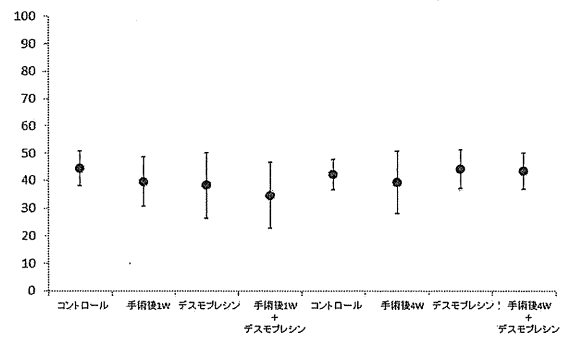


図5 半規管の骨迷路に対する面積比の比較

## 研究要旨

### 1) 難治化予防対策

A. 難治性メニエール病(メ病)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、多変量解析を用いた場合、罹病期間と後発耳聴力レベルのみであった。症早期から考え得るいくつかの保存的治療を選択し、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次の治療法を模索することが重要である。健常耳に聴力動が生じた場合、ステロイド等で対処するとともに将来的な疾患経過、補聴対策の十分な説明が必要であると考えられた。

B. 2011年より入院加療となっ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例が蝸牛型メ病、5例がメ病確実例に移行し、DT群のうち2例が蝸牛型メ病、例がメ病確実例に移行した。現在も検査所見と内リンパ水腫への移行の相関を検討中である。この前向き研究により、内リンパ水腫の発生に関する何らかの知見が得られるものと考えられた。

C. 240Hz、31万画素の画像を採取できるカメラを眼球運動三次元解析システムに組み込み、データのサンプリング周波数が240HzであるVOGシステムを開発した。この眼球運動三次元解析システムを用いて、非末梢性めまいと考えられる先天性眼振およびアーノルドキアリ奇形の眼振を解析した。眼振緩徐相の加速やsquare wave jerkの混入は末梢性眼振では観察されず、中枢性眼振に特有のものであると考えた。今後このシステムにより、めまい疾患の末梢と中枢の鑑別が容易に行えるように検討していく予定である。また偏中心回転刺激時の眼振解析により、耳石器機能評価としても有用であると考えられた。

### 2) 難治例対応策

A. 難治性メニエール病(メ病)220例に対して行ってきた内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術は、めまい発作完全抑制および聴力温存という点で、術後13年にわたり良好な成績が得られた。現在までに同処置を受けた4、5%の症例に対して、再発再手術を施行した。最近このような術後再発・再手術例を中心に、後鼓室開放・蝸牛窓ステロイド留置を加えた外科治療を検討している。また薬物治療と外科治療の間の治療法を模索するため、4~8週間の薬物治療に抵抗を示すメ病に対して、そのまま薬物治療を続行する群、水分大量摂取指導する群、鼓膜チュービングを施行する群、暗所睡眠指導する群の4群に分け、無作為化比較試験として2010年より登録開始している。

B. 難治性メ病に対する侵襲的治療前に、内リンパ水腫画像評価を試みた。GE製3T MRIを使用し、ガドリニウム造影剤の鼓室内投与方法あるいは高用量ガドリニウム造影剤静注投与方法にて行った。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より有用であると考えられた。今後は治療効果の評価への応用が期待されるが、MRI画像の質向上による定量性の確立が求められる。

C. TRPV1は侵害刺激受容体として知られており、痛み、炎症、酸や熱などに応答して活性化する。TRPV1はらせん神経節や前庭神経節にも発現していることはRT-PCRや免疫染色で確認されており、耳鳴ではすでにTRPV1の関与が報告されている。今回、in situ hybridization法やCaイメージング法を使用して前庭神経節におけるTRPV1の発現をmRNAやタンパク・レベルだけでなく機能的にも存在を確認した。めまいの分子生物学的発症機序の解明に近づくとともに、薬物治療のヒントになると考えられた。

## A. 研究目的

### (1) 難治化予防対策

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、治療していくに際して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、治療していく際の参考にする。

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にて、容易に鑑別できるよう検討する。

### (2) 難治例対応策

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。

難治例に対して侵襲治療施行前に、造影MRIにて内リンパ水腫評価を検討し、将来的には治療効果の評価への応用を期待する。

基礎研究では、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) 難治化予防対策

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。メニエール病不全型の初診時検査所見として、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(P-P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試みた。聾型における蝸電図検査は聴力が回復した症例に対してのみ施行した。240Hz、31万画素の画像を採取できるカメラを眼球運動三次元解析システムに組み込んだVOGシステムを開発した。このシステムを用いて、先天性眼振およびアーノルドキアリ奇形の眼振を非末梢性として解析した。

### (2) 難治例対応策

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年までを対照群

と比較検討した。

メニエール病確実例および遅発性内リンパ水腫症例を対象に、GE製3T MRIを使用し、2D-FLAIR像2mm厚にて評価、3D-CISS像を内耳形態の参照とした。8倍希釈したガドリニウム造影剤の鼓室内投与法、あるいは高用量ガドリニウム造影剤静注投与法を用いた。

基礎研究ではWisterラット(雄、8週齢)を用いた。in situ hybridization法は、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、固定処理等ののちcRNAプローブでhybridizationした。Caイメージング法は、AQUACOSMOS system(Hamamatsu Photonics)を用いて、primary cultureしたラット前庭神経節細胞を、Fura2でloadingし吸光度( $\Delta 340$ 、 $\Delta 380$ )のレシオを計測した。

ヒトを対象とする研究および動物を対象とする研究はいずれも、倫理委員会の承認を得て、患者にICを施行し承諾を得て進めている。

## C. 研究結果

### (1) 難治化予防対策

難治性メニエール病の一側罹患156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、血中抗利尿ホルモン値：LT群平均3.64pg/ml、DT群平均4.5pg/ml。蝸電図：LT群-SP/AP比平均0.326、dominant-SP陽性率36.7%。DT群-SP/AP比平均0.367、dominant-SP陽性率56.3%。P-P距離：LT群患側平均4.33ミリ、健側平均4.72ミリ。DT群患側平均3.89ミリ健側平均4.45ミリ。後頭蓋MRI：LT群SE群いずれにも内耳出血等検出できず。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。先天性眼振では眼振緩徐相は一定ではなく、加速していることが観察された。また先天性眼振は急速相、緩徐相ともにListing planeにのっていた。アーノルドキアリ奇形では下眼瞼向き眼振に加え、水平方向のsquare wave jerkが混入していることがわかった。

### (2) 難治例対応策

めまい発作完全抑制率は、観察期間内において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、聴力温存率は観察期間を通して施行群は非施行群より有意に良好であった。

造影MRIで蝸牛・前庭のいずれかの内リンパ水腫を検出できた割合は、鼓室内投与法で88%、静注法78%であった。

基礎研究では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証明された。

#### D. 考察および結論

##### (1) 難治化予防対策

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次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、比較的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、中一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。

眼振緩徐相の加速やsquare wave jerkの混入は末梢性眼振では観察されず、中枢性眼振に特有のものであると考えた。

##### (2) 難治例対応策

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も、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、水分大量摂取指導する群、鼓膜チュービングを施行する群、暗所睡眠指導する群の4群に分け、無作為化比較試験として2010年より登録開始している。

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ると考えられた。今後は治療効果の評価への応用が期待されるが、MRI画像の質向上による定量性の確

立が求められる。

基礎研究の結果から、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る。めまい発症機序の解明、新規治療の開発へと応用を進めていく。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

・Horii-A, Osaki-Y, Kitahara-T, Imai-T, Uno-A, Nishiike-S, Fujita-N, Inohara-H: Endolymphatic hydrops in Meniere's disease detected by MRI after intratympanic administration of gadolinium: in comparison with sudden deafness. *Acta Otolaryngol.*, 131: 602-609, 2011

・Kitahara-T, Maekawa-C, Kizawa-K, Kamakura-T, Horii-A, Inohara-H: Endolymphatic sac tumor with overexpression of V2 receptor and inner ear hydrops. *Acta Otolaryngol.*, 131: 951-957, 2011

・Higashi-Shingai-K, Imai-T, Kitahara-T, Uno-A, Ohta-Y, Horii-A, Nishiike-S, Kawashima-T, Hasegawa-T, Inohara-H: Diagnosis of subtype and affected ear of benign paroxysmal positional vertigo using questionnaire. *Acta Otolaryngol.*, 131: 1264-1269, 2011

・Kitahara-T, Horii-A, Mishiro-Y, Kawashima-T, Imai-T, Nishiike-S, Inohara-H: Low-tone air-bone gaps after endolymphatic sac surgery. *Auris Nasus Larynx*, 38: 178-184, 2011

・Kamakura-T, Kitahara-T, Horii-A, Inohara-H: Delayed facial nerve palsy after endolymphatic sac surgery. *J Int. Adv. Otolaryngol.*, 7: 130-133, 2011

・Horii-A, Miyabe-J, Osaki-Y, Kitahara-T, Imai-T, Uno-A, Nishiike-S, Fujita-N, Inohara-H: Secondary endolymphatic hydrops following sudden deafness detected by MRI after intratympanic administration of gadolinium. *J Int. Adv. Otolaryngol.*, 7: 425-429, 2011

・北原 紘: メニエール病の治療. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科*, 83: 27-33, 2011

・北原 紘、福嶋宗久、道場隆博、大畠和也、大藪芳之: 末梢性と間違われやすい中枢性めまい症例の検討. *大労医学雑誌*, 34: 1-6, 2011

## 2. 学会発表

- ・ Kitahara-T, Kajikawa-H, Fukushima-M, Ohata-K, Ozono-Y: Psychological condition in patients with acoustic neuroma. 6th International Conference on Acoustic Neuroma, 2011.6, Los Angeles.
- ・ Kitahara-T, Maekawa-C, Okazaki-S, amakura-T, Imai-T, Uno-A, Horii-A, Inohara-H: Stress hormone sensitivity and endolymphatic hydrops. AAO-HNS Annual Meeting & OTO EXPO, 2011.9, San Francisco.
- ・ Uetsuka-S, Kitahara-T, Kamakura-T, Imai-T, Uno-A, Horii-A, Sakata-Y, Inohara-H: Transient low-tone AB gaps after canal plugging surgery. AAO-HNS Annual Meeting & OTO EXPO, 2011.9, San Francisco.
- ・ Hio-S, Kitahara-T, Kamakura-T, Imai-T, Uno-A, Horii-A, Morihana-T, Inohara-H: Mental status in patients with vestibular schwannoma. AAO-HNS Annual Meeting & OTO EXPO, 2011.9, San Francisco.
- ・ Imai-T, Masumura-C, Takeda-N, Uno-A, Nishiike-S, Horii-A, Kitahara-T, Takimoto-Y, Okazaki-S, Kamakura-T, Inohara-H: Differential diagnosis of true and pseudo-anterior canal type of benign positional nystagmus. 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-HNS, 2011.12, Kobe.
- ・ 前川千絵、木澤 薫、岡崎鈴代、鎌倉武史、宇野敦彦、今井貴夫、西池季隆、猪原秀典、北原 紘、堀井 新: メニエール病患者の内リンパ嚢におけるV2受容体およびAQP2水チャンネルの発現動態と分子局在について. 第112回日本耳鼻咽喉科学会総会、2011.5, 京都.
- ・ 今井貴夫、増村千佐子、宇野敦彦、西池季隆、堀井 新、北原 紘、武田憲昭、猪原秀典: 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. 第112回日本耳鼻咽喉科学会総会、2011.5, 京都.
- ・ 日尾祥子、森鼻哲生、端山昌樹、伊藤理恵、北原 紘: 聴神経腫瘍と神経症. 大阪地方連合会、2011.6, 大阪.
- ・ 今井貴夫、真貝佳代子、北原 紘、宇野敦彦、西池季隆、堀井 新、猪原秀典: 問診から推定される良性発作性頭位めまい症の型分類. 大阪地方連合会、2011.6, 大阪.
- ・ 真貝佳代子、今井貴夫、武田憲昭、宇野敦

彦、西池季隆、堀井 新、北原 紘、猪原秀典: 中枢性上眼瞼向き眼振と末梢性上眼瞼向き眼振の鑑別. 第70回日本めまい平衡医学会、2011.11, 千葉.

・ 岡崎鈴代、西池季隆、今井貴夫、堀井 新、北原 紘、宇野敦彦、鎌倉武史、滝本泰光、武田憲昭、猪原秀典、渡邊 洋: 仮想現実による動的視覚環境が頭部偏位と眼球運動に与える影響. 第70回日本めまい平衡医学会、2011.11, 千葉.

・ 今井貴夫、滝本泰光、宇野敦彦、西池季隆、堀井 新、北原 紘、鎌倉武史、武田憲昭、猪原秀典: 先天性眼振の240Hz眼球運動三次元解析. 第70回日本めまい平衡医学会、2011.11, 千葉.

・ 宇野敦彦、堀井 新、鎌倉武史、今井貴夫、北原 紘、滝本泰光、岡崎鈴代、大崎康宏、猪原秀典: 内リンパ水腫診断における内耳造影MRI検査の当科の現状. 第70回日本めまい平衡医学会、2011.11, 千葉.

・ 岩本依子、今井貴夫、真貝佳代子、北原 紘、宇野敦彦、西池季隆、堀井 新、猪原秀典: BPPVの患側とサブタイプを問診だけでどの程度診断できるか. 第70回日本めまい平衡医学会、2011.11, 千葉.

・ 滝本泰光、今井貴夫、武田憲昭、宇野敦彦、西池季隆、堀井 新、北原 紘、鎌倉武史、肥塚 泉、猪原秀典: 偏中心性回転を用いた耳石器機能の検討. 第70回日本めまい平衡医学会、2011.11, 千葉.

・ 北原 紘、青木光広、永井克也、飯島淳彦、久保和彦: 自律神経と末梢前庭器. 第70回日本めまい平衡医学会・シンポジウム「自律神経とめまい」、2011.11, 千葉.

・ 大藪芳之、福嶋宗久、道場隆博、大畠和也、北原 紘: 当科における外リンパ嚢症例の検討. 大阪地方連合会、2011.12, 大阪.

・ 宇野敦彦、今井貴夫、大崎康宏、鎌倉武史、滝本泰光、猪原秀典、堀井 新、北原 紘: 当科における内耳造影MRIの現況. 大阪地方連合会、2011.12, 大阪.

## F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
とくになし。
2. 実用新案登録  
とくになし。

3.その他

とくになし。

G. 健康危険情報について

とくになし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

前庭機能異常に関する調査研究

研究分担者 肥塚 泉

聖マリアンナ医科大学教授

研究要旨 アミノ配糖体系抗菌薬を鼓室内に投与して一側前庭機能を廃絶させる治療法は、難治性めまい症例に対して古くから行なわれてきた。近年、難治性メニエール病に対して少量のゲンタマイシンを鼓室内に投与することによってめまいが良好にコントロールされ、しかも聴力障害が少ないことが報告され注目を浴びている。今回我々は、難治性のメニエール病（3症例）および同側型遅発性内リンパ水腫（1症例）の計4症例に対して、ゲンタマイシン鼓室内注入療法を施行し、治療前後の聴力、めまい・ふらつきに関するアンケート調査を行った。アミノ配糖体系抗菌薬を鼓室内に投与方法には、一定量を数日かけて投与する方法（shot gun 法）と患者の反応を見ながら少量ずつ期間をおいて投与する方法（titration 法）の二通りがある。今回は shot gun 法を用いた。鼓膜換気チューブ留置後、入院のうえ、pHを調整したゲンタマイシン 40 mg/ml、0.65 ml を 1 ml（ゲンタマイシン 26 mg）を 1日3回、4日間連続投与してこれを1クールとした。3症例に対しては1クール、1症例についてはコントロール不良のため2クール施行した。施行後2症例については内服なしでめまい発作なく1年が経過、1症例については内服なしで月に1、2回軽度のめまい発作のみで経過した。しかしながら1症例については2クール目施行後、1ヶ月でめまい発作が再発した。この症例については、両側メニエール病に移行した可能性が示唆された。聴力障害に関しては、2クールを施行した1例で、高音域での聴力障害を認めた。Shot gun 法施行後、群発していためまい発作は消失～減少し、アンケート調査の結果も改善傾向を示した。また、施行後は全症例で麻痺性眼振を認め、前庭系が選択的に破壊がされていると考えられた。今後、titration 法、ならび内リンパ嚢手術との比較検討や、経過観察期間を延長し、長期成績について検討する必要があると考えられる。

## A. 研究目的

保存的治療に抵抗性を示し、めまい発作を頻発、日常生活に支障をきたす難治性メニエール病に対してゲンタマイシン鼓室内投与を施行し、その効果について検討を加えた。

## B. 研究方法

対象は聖マリアンナ医科大学を受診した、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症例である。保存的治療によってめまいのコントロールができず、日常生活に大きな支障をきたす状態が少なくとも6か月以上続く症例で、患側耳に難聴を有し、対側耳については聴力正常かつ前庭機能の著しい低下を認めない症例を対象とした。各々の疾患の病態を説明し、考えうる治療選択肢すべてを提示して、ゲンタマイシン鼓室内投与法の原理とその副作用について説明し、これに対する承諾を得た上で治療を行った。

症例：（症例1）45歳、男性、平成17年8月発症の右メニエール病、（症例2）26歳、男性、平成19年1月発症の右メニエール病、（症例3）

48歳、女性、平成20年1月発症の左メニエール病、（症例4）30歳、女性、平成21年10月発症の左メニエール病。

症例1～3に対しては1クール、症例4に対しては2クール施行した。施行前後（1か月後、3か月後、6か月後、1年後）に聴力検査とアンケート調査を行った。

鼓膜換気チューブを患側耳に留置したのち、入院のうえ、ゲンタマイシン40 mg/ml、0.65 ml にメイロン®（7%重炭酸ソーダ）0.35 mlを加えてpHを調整した溶液1 ml（ゲンタマイシン26mg）を、23 Gカテランシン、1 ccの注射シリンジで換気チューブより鼓室内へ注入した。注入後、唾液を嚥下しないように指示し、仰臥位かつ、下顎を軽く挙上させた姿勢で患耳を上にして20分間安静を保った。1日3回、4日間連続投与し、1クールとした。上記治療で再発し、めまい発作が再発した場合は、同様のプロトコルで2クール目を施行した

アンケート調査は、西池ら（日耳鼻98:1995）が多変量解析を用いてめまい患者のアンケート調査用にまとめたものから5因子 [1. めまいによる社会活動性の障害、2. めまい



を増悪させる身体の動き（頭位、視覚）、3. めまいによる身体行動の制限、4. めまいによる感情の障害、5. めまいによる対人関係の障害]15項目について質問形式で行い、最後に、総評と、現在の健康状態について回答する形式で行った。回答の選択肢は、いつも、しばしば、時々、まれに、まったくの5段階評価で、各々を5点～1点に点数化した。各因子が3項目ずつあるので、最高15点、最低3点として評価した。

### C. 研究結果

shot gun法施行前後の患側耳、気道聴力は、2クールを施行した1症例のみ、6分法で14 dBの聴力低下をきたした。他の3症例については、聴力低下を認めなかった。

アンケート調査の結果は症例4の1クール施行後、2クール施行後の身体行動の抑制を除いて5因子とも、すべて改善傾向を示した。また総評、健康状態についても症例4の1クール施行後のみ不変で、ほか3症例で改善傾向を認めた。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ヶ月経過した時点で、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ヶ月で再発、2クール目施行後も1ヶ月で再発した。

### D. 考察

Shot gun法での聴力障害の頻度に関して過去の報告では12-75%とばらつきがある。今回の検討では、2クール施行した症例の2クール目を施行後、高音域での聴力障害を認めた。めまいの改善率は過去の報告では80-100%と極めて良好である。今回、我々が検討を加えた症例においても、群発していためまい発作は消失～減少し、アンケート調査の結果も改善傾向を示した。また、施行後は全症例で麻痺性眼振を認め、前庭系が選択的に破壊されていると考えられた。症例4については、経過中に両側メニエール病に移行した可能性が考えられた。また不眠に対する、コントロール

不良が、改善しない理由のひとつと考えられた。

### E. 結論

今回我々は、コントロール不良の一側メニエール病および同側型遅発性内リンパ水腫に対してゲンタマイシン鼓室内注入療法（shot gun法）を施行し、その短期成績について検討を加えた。難治症例に対しゲンタマイシン鼓室内注入療法（shot gun法）は、めまい発作をコントロールすることが可能であった。また、治療によって高度感音難聴を来たした症例はなく、コントロール不良のこれらの疾患に対する有用な治療法の一つと考えられた。今後、titration法、ならびに内リンパ嚢手術との比較検討や、経過観察期間を延長し、長期成績について検討する必要があると思われる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

・深澤雅彦、宮本康裕、高津光晴、斎藤 晋、川上猛敬、肥塚 泉：メニエール病に対するゲンタマイシン鼓室内注入療法（shot gun法）の短期成績。第155回日本耳鼻咽喉科学会神奈川県地方部会、2011、7、神奈川。

### G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

特になし

### H. 健康危険情報について

特になし

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

前庭機能異常に関する調査研究

疫学調査、メニエール病の診断と治療

分担研究者 將積日出夫 富山大学准教授

研究要旨

1. メニエール病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、発症年齢分布、性差等に関する調査研究が行われた。平成 23 年度調査では有病率は人口 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。

2. 難治性内リンパ水腫疾患（メニエール病、遅発性内リンパ水腫）に対する中耳加圧療法の比較研究

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 ヶ月間のめまい治療効果は同等であることが確認された。

3. Ocular VEMP (oVEMP) 動物モデル作成の研究

強大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。

4. 姿勢制御に関わる脳機能マッピングー近赤外線分光法 (NIRS) による検討ー

EquiTest® 実施中に動的な姿勢制御中の大脳皮質活動を NIRS により検討した。直立姿勢維持中に体性感覚や視覚入力が減弱すると前庭覚関連大脳皮質が賦活化することが明らかとなった。

A. 研究目的

1. 前庭機能異常調査研究班により継続的に行われている疫学調査により、メニエール病の有病率や罹患率の推移や、患者数の少ない遅発性内リンパ水腫の疫学的・臨床的特徴やその推移を明らかとしてきた。本研究では、引き続き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。難治例とは、保存的治療に抵抗してめまいの反復や難聴の高度化により社会生活に支障をきたすものをさし、1990 年台までの調査ではその頻度はメニエール病確実例のおよそ 1/3 を占めると報告されている。過去の報告から 20 年経過した現在、メニエール病難治例の実態調査をするため、新たに難治例調査票を試作しその有用性を検討した。

2. 生活指導、薬物療法などの保存的療法に抵抗する難治性メニエール病に対して中耳加圧療法が行われる。従来の中耳加圧療法では鼓室換気チューブ

術を施行後に携帯型治療器具である Meniett® が使用されてきた。近年、経鼓膜中耳加圧装置である鼓膜マッサージ機を使用する新しい中耳加圧治療が報告され、Meniett® との比較研究は報告されていない。今回は、難治性内リンパ水腫疾患に対して 2 種類の中耳加圧療法の治療を比較検討した。

3. 前庭誘発筋電位 (Vestibular evoked myogenic potential: VEMP) は広く臨床応用されている耳石器機能検査法であり、胸鎖乳突筋での反応 (cervical VEMP: cVEMP) が用いられる。近年、外眼筋における VEMP (ocular VEMP: oVEMP) が報告されたが、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ので報告する。

4. 従来、前庭覚に関わる大脳皮質活動の研究では仰臥位で記録する fMRI や PET を用いられるため、動的姿勢制御中の大脳皮質研究は行うことが出来なかった。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 により記録したので報告する。

## B. 研究方法

1. 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。これら調査では、メニエール病の疫学的特徴の経年変化を明らかとするために、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検討した。

2. 対象は保存的治療に抵抗してめまい発作を繰り返して、2000年9月12日から2009年12月15日に富山医大学および関連病院耳鼻咽喉科を受診し、中耳加圧療法を開始して1年経過観察を行った難治性内リンパ水腫疾患患者25例とした。Meniett®使用例は15例(2000年9月～2008年2月)、鼓膜マッサージ機使用例(2007年10月～2009年12月)は10例であった。めまい発作回数、めまい係数、平均聴力レベルを治療前6ヵ月、治療後6ヵ月、治療後7～12ヵ月で比較した。なお、治療効果判定には、日本めまい平衡医学会の基準案を用いた。

3. 対象はニホンザル2頭とした。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記録を行った。ヒトoVEMPと同様に眼窩下方に一組の電極を貼付した。刺激および誘発電位の記録にはニューロパックΣ(日本光電、東京)を用いた。強大气導および骨導刺激による誘発反応を記録した。

4. 対象は健常成人11名とした。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。

## C. 研究結果

1. 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。一側例は144人、両側化例は28人であり、両側化率は全体の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47人で、全体の27.3%を占めていた。難治例調査では、A病院では20例中7例(35.0%)、B病院では18例中2例(11.1%)、C病院では18例中11例(61.1%)、3総合病院全体では56例中20例(35.7%)が難治例と判定された。

2. めまい発作回数は、Meniett®使用例では治療前、治療後6ヵ月、治療後7～12ヵ月でそれぞれ15.1回、3.2回、1.3回、鼓膜マッサージ機治療例ではそれぞれ26.6回、4.4回、0.7回であり、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ヵ月から12ヵ月のめまい係数は、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周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。

3. 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)の誘発反応が記録された。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。

4. 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(P<0.01)。

## D. 考察

1. 本研究では、比較的受療圏が限定された特定地区調査を行い、メニエール病確実例の有病率、罹患率、発症年齢、性差の推移について検討を行った。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。罹患率は人口10万人対4.2人であり、平成3年の1.2倍、平成13年調査の0.7倍とほぼ同等の結果であった。班員施設調査では、新規発生患者では、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割弱である特徴を持っていた。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年以降の過去の調査結果と類似していた。したがって近時の本邦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可能性が高いと考えられた。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。

2. 今回、難治性内リンパ水腫疾患に対してMeniett®と鼓膜マッサージ機の2種類の携帯型中耳加圧装置のめまい治療効果は同程度であることが明らかとなった。Meniett®では、外耳道に負荷された陽圧が鼓室換気チューブを介して中耳に伝搬し、正円窓を経て外リンパ腔に及ぶ。圧波は最大12cmH<sub>2</sub>Oの陽圧のパルス波で、内耳で内リンパ嚢への内リンパ流動を促進、抗利尿ホルモンの分泌などにより内リンパ水腫を改善すると考えられている。鼓膜マッサージ機の圧波形は、Meniett®と類似した最大±12cmH<sub>2</sub>O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ずると考えられる。

3. ヒトoVEMPでは、短潜時、二相性（陰性波に続き陽性波）の誘発反応であり、特徴周波数が比較的低い、視線の影響を受ける（上方視>下方視）という特徴があることが報告されている。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となった。そのため、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可能性が示唆された。

4. SOT6では3つの右側頭部領域で有意な血流上昇が認められた。これらは、これまでのヒト脳機能画像研究で報告された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、実際感覚入力と記憶から予測される感覚入力との間にミスマッチが生じ、強い身体動揺を引き起こすと考えられる。今回、直立姿勢維持のために、唯一正常感覚である前庭覚に自己運動認知の感覚の重みをシフトしたため、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において、直立姿勢維

持の際の前庭覚関連大脳皮質活動について明らかになってくることが期待される。

## E. 結論

1. 平成23年のメニエール病確実例の有病率、罹患率はそれぞれ人口10万人対50.0人、4.2人と推定された。その結果、本邦のメニエール病有病者数は63860人、新規患者数は5364人と推定された。今後とも疫学的研究を継続することで、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. 難治性内リンパ水腫疾患に対する2種類の中耳加圧療法の治療後1年間のめまい治療効果に差がないことが明らかとなった。鼓膜マッサージ機は、換気チューブ挿入を必要としないため、Meniett®使用時に比べ患者への侵襲性が少ないという利点があり、新たな治療の選択肢として期待される。

3. サル眼窩周囲で強気導および骨導刺激により記録される誘発反応を記録した。サル眼窩周囲誘発反応はヒトoVEMPと類似した性質を持っており、動物モデルとして利用できる可能性が示唆された。

4. 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が減弱した条件下では、前庭覚関連大脳皮質が賦活化した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

・Shojaku H, Watanabe Y, Mineta H, Aoki M, Tsubota M, Watanabe K, Goto F, Shigeno K: Long-term effects of the Meniett device in Japanese patients with Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops reported by the Middle Ear Pressure Treatment Research Group of Japan. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 131:277-283, 2011

・Takakura H, Shojaku H, Takamoto K, Urakawa S, Nishijo H, Watanabe Y: Cortical hemodynamic responses to intravenous thiamine propyl disulphide administration detected by multichannel near infrared spectroscopy (NIRS) system. *Brain Topogr*, 24:114-126, 2011

・Watanabe Y, Shojaku H, Jyunicho M, Asai M, Fujisaka M, Takakura H, Tsubota M, Yasumura S: Intermittent pressure therapy of intractable