

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 (平成 23 年度)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鈴木 衛	めまい	山岨達也, 他	耳鼻咽喉科・頭頸部外科研修ノート	診断と治療社	東京	2011	98-102
鈴木 衛	フラフラ感を訴える患者にどう対処するか?	本庄 巖, 他	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	東京	2011	47-49
大塚康司, 鈴木 衛	メニエール病と頭位変換めまいの違いは?	本庄 巖, 他	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	東京	2011	50-51
小川恭生, 鈴木 衛	めまいの性状差による治療法の差は?	本庄 巖, 他	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	東京	2011	53-55
大塚康司, 鈴木 衛, 小川恭生	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.	箕輪良行	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	東京	2011	151-157
高橋正紘	乗り物酔い	山口徹、他	今日の治療指針	医学書院	東京	2012	877-878
高橋正紘	薬も手術もいらないめまいメニエール病の治療	単著	角川 SSC 新書	角川マガジンズ	東京	2012	1-218
肥塚 泉	メニエール病		治療/診断技術のニーズとシーズ評価集	株式会社技術情報協会	東京	2011	1930-204
武田憲昭	めまい患者にメイロン注射が有効なわけは?	本庄 巖、市川銀一郎	耳鼻咽喉科診療・私のミニマム・エッセンシャル	日本病院出版	東京	2011	56-57
武田憲昭	めまい・平衡障害	山口 徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 2011	医学書院	東京	2011	292-293
武田憲昭	自律神経機能異常はめまい発症に強くかわっているか?	箕輪良行	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	東京	2011	218-222
土井勝美	メニエール病の手術治療とその効果	内藤泰	耳鼻咽喉科日常診療スーパーガイド [めまいを見分ける・治療する]	中山書店	東京	2011	印刷中

雑誌 (平成 23 年度)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Aoki M, Wakaoka Y, Hayashi H, Nishihori T, Kuze B, Mizuta K, Ito Y.	The relevance of hypothalamus-pituitary-adrenocort ical axis-related hormones to the cochlear symptoms in Meniere's disease.	International Journal of Audiology	50	897-904	2011
Aoki M.	Meniere's disease: evidence and outcomes.	International Journal of 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.	Experimental Brain Research	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		
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 Res	70	204- 211	2011
長沼英明	メニエール病に対する水分摂取療法 (Hydration Therapy)	日本医事新法	4537	85-88	2011
長沼英明	質疑・応答 めまい・メニエール病の 治療	日本医事新法	4579	73-75	2012
伊保清子、浅野和 江、村山真弓、阿 久津二夫、長沼英 明、徳増厚二、岡 本牧人	脊髄小脳変性症における重心動揺検 査：特に 3Hz 周期の動揺について	Equilibrium Res	70	67-76	2011

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 Oto-Laryngologica.	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 Research	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
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	Otology & Neurotology	32	856-862	2011
柿本章伸	温度性眼振検査、電気眼振図の諸検査	JHONS	27	761-767	2011
柿本章伸	自己免疫疾患	MB ENT	136	45-51	2012

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. Otolology	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. Otolology	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
肥塚 泉	治りにくい浮動感・めまい	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	83	997-102	2011
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	131	277-283	2011
Watanabe Y, Shojaku H, Jyunicho M, Asai M, Fujisaka M, Takakura H, Tsubota M, Yasumura S	Intermittent pressure therapy of intractable Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops using the transtympanic membrane massage device: A preliminary report.	Acta Otolaryngol	131	1178-1186	2011
將積日出夫	前庭誘発筋電位 (VEMP) - 取り方、読み方のピットフォールー	Equilibrium Res	70	215-222	2011
坪田雅仁、將積日出夫、堀 悦郎、藤坂実千郎、西条寿夫、渡辺行雄	強大音刺激により無麻酔サル眼窩周囲で記録される誘発反応の検討	Equilibrium Res	70	497-503	2011
Mitsumura K, Hosoi N, Furuya N, Hirai H	Disruption of metabotropic glutamate receptor signalling is a major defect at cerebellar parallel fibre-purkinje cell synapses in staggerer mutant mice.	J Physiol	589	3191-3209	2011
工田昌也	薬剤による高齢者のふらつき	MB ENT	125	22-27	2011
Takumida M, Anniko M	Localization of prostanoid receptors in the mouse inner ear	Acta Otolaryngol	131	141-148	2011
Takumida M, Kakigi A, Egami N, Nishioka R, Anniko M	Localization of aquaporin1, 2, 3 and vasopressin type2 receptor in the mouse inner ear	Acta Otolaryngol	132	In press	2012
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	38	2-5	2011

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.	1387	61-70	2011
Sarukura N, Kogirima M, Takai S, Ikemoto S, Korin T, Ueda Y, Kitamura Y, Kalubi B, Yamamoto S, Takeda N	Dietary intake and dietary effects on zinc nutrition in healthy Japanese living in the central area of Japan.	J. Med. Invest.	58	203-209	2011
Nurul I.M, Mizuguchi H, Shahriar M, Venkatesh P, Maeyama K, Mukherjee PK, Hattori M, Choudhuri M.S, Takeda N, Fukui H	Albizia lebbeck suppresses histamine signaling by the inhibition of histamine H(1) receptor and histidine decarboxylase genetranscriptions.	Int. Immunopharma col.	11	1766-1772	2011
Higashi-Shingai K, Imai T, Takeda N, Uno A, Nishiike S, Horii A, Kitahara T, Fuse Y, Hashimoto M, Senba O, Suzuki T, Fujita T, Otsuka H, Inohara H	3D analysis of spontaneous upbeat nystagmus in a patient with astrocytoma in cerebellum.	Aurin Nasus Larynx		in press	2011
Mizuguchi H, Terao T, Kitai M, Ikeda M, Yoshimura Y, Das A.K, Kitamura Y, Takeda N, Fulkui H	Involvement of PKC/ERK/ployp (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP) signaling pathway in histamine-induced up-regulation of histamine H1 receptor gene expression in HeLa cells.	J. Biochem.		in press	2011

Sarukura N, Takai S, Ikemoto S, Korin T, Ueda Y, Kitamura Y, Kalubi B, Yamamoto S, Takeda N	Effects of dietary zinc deprivation on zinc concentration and ratio of apo/holo-activities of angiotensin converting enzyme in serum of mice.	Auris Nasus Larynx		in press	2011
Jinnouchi O, Kuwahara T, Ishida S, Okano Y, Kasei Y, Kunitomo K, Takeda N	Anti-bacterial and therapeutic effects of modified Burow's solution on refractory otorrhea.	Auris Nasus Larynx		in press	2011
Horii A, Nakagawa A, Uno A, Kitahara T, Imai T, Nishiike S, Takeda N, Inohara H	Implication of substance P neuronal system in the amygdala as a possible mechanism for hypergravity-induced motion sickness.	Brain Res.		in press	2011
武田憲昭	反復するめまいへの対応	日本医事新報	4523	55-60	2011
土井勝美	私の処方箋：良性発作性頭位めまい症	JOHNS	27	1328-30	2011
土井勝美	急性感音難聴の最新治療戦略	JOHNS			2011 印刷中
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			2011 印刷中
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.	Cochlear changes in presbycusis with tinnitus	Am J Otolaryngol HNS	32	215-20	2011
K Terao, S Cureoglu, et al.	Marrow-Middle ear connections: a potential cause of otogenic meningitis.	Otol Neurotol	32	77-80	2011
豊田英樹, 下郡博明, 菅原一真, 吉田周平, 山下裕司	AMPA による末梢前庭障害に対する FGLM+SSSR の効果	頭頸部自律神経	25: 20-21	2 1	2011

吉田周平, 菅原一真, 豊田英樹, 金川英寿, 下郡博明, 山下裕司	SSSR、FGLM-NH2 による有毛細胞保護効果について	頭頸部自律神経	25: 22-23		2011
Nakamoto T, Mikuriya T, Sugahara K, Hirose Y, Hashimoto T, Shimogori H, Takii R, Nakai A, Yamashita H.	Geranylgeranylacetone suppresses noise-induced expression of proinflammatory cytokines in the cochlea.	Auris Nasus Larynx	in press		2011
Toyota H, Shimogori H, Sugahara K, Yamashita H.	Topical application of substance P facilitates vestibular functional recovery induced by AMPA in the guinea pig.	The Bulletin of Yamaguchi Medical School	in press		2011

IV. 研究報告

1. 2011 年内リンパ水腫疾患疫学調査結果

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⁾、宇佐美真一⁵⁾、柿本章伸⁶⁾、肥塚 泉⁷⁾、鈴木 衛⁸⁾、高橋正紘⁹⁾、高橋克昌¹⁰⁾、工田昌也¹¹⁾、武田憲昭¹²⁾、土井勝美¹³⁾、長沼英明¹⁴⁾、山下裕司¹⁵⁾、高橋姿¹⁶⁾、太田久幸¹⁷⁾、坪田雅仁¹⁸⁾、安村佐都紀¹⁹⁾、高倉大匡²⁰⁾、赤荻勝一²⁰⁾

(1) 富山大、2) 岐阜大、3) 埼玉医大、4) 京都大、5) 信州大、6) 東京大、7) 聖マリアンナ医大、8) 東京医大、9) めまいメニエール病センター、10) 群馬大、11) 広島大、12) 徳島大、13) 近畿大、14) 北里大、15) 山口大、16) 新潟大、17) 佐渡総合病院、18) 上越総合病院、19) 糸魚川総合病院、20) 富山赤十字病院)

[はじめに]

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は、メニエール病の有病率、罹患率の推移^{1),2)}、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。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³⁾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⁴⁻⁶⁾。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。

[対象と方法]

I. 地区調査 (メニエール病患者調査)

地区調査は、新潟県糸魚川市と同県佐渡市の 2 地区を対象に実施された。調査対象期間は平成 23 年 12 月 1 日から 12 月 31 日までとした。糸魚川市では唯一の耳鼻咽喉科開設医療機関である糸魚川総合病院を、佐渡市では唯一の耳鼻咽喉科入院医療機関である佐渡総合病院を調査し、同期間内に耳鼻咽喉科を受診したメニエール病確実例全例を診療録から調べた。調査項目は、性別、初診時年齢、発症時年齢の 3 項目とした。平成 23 年 10 月 1 日の人口 (糸魚川市; 47981 人、佐渡市; 63042 人) から有病率と罹患率を推定した。

II. 班員施設調査 (メニエール病患者調査)

メニエール病患者調査では、平成 22 年 12 月 1 日から平成 23 年 11 月 30 日までに新規発症して班員医療機関を受診したメニエール病確実例を対象とした。性別、患側、初診時年齢、発症時年齢の 4 項目を調査して、過去の班研究結果と比較した。

III. 班員施設調査 (遅発性内リンパ水腫患者調査)

遅発性内リンパ水腫患者調査では、平成 22 年 12 月 1 日から平成 23 年 10 月 30 日までに班員医療機関を受診した遅発性内リンパ水腫例を対象とした。調査項目は、同側型では、性別、年齢、初診年、初診時年齢、診療継続期間、平均聴力レベル (高度難聴耳、良聴耳)、一側性高度難聴の原因、難聴発症時期、難聴発症からめまい発作までの期間、めまい性状、めまい程度、平均的めまい反復性、平均的めまい持続時間、めまい発症時に高度難聴耳の自覚症状の有無、めまい発症誘因、最終診時点での状況、めまい発作間隔延長に対して最も有効であった治療法であった。対側型では、同側型の項目に加えて、聴力最大変動幅、良聴耳聴力変動時のめまいの有無、聴力変動の平均回数、聴力変動幅、蝸牛症状増悪因子を調査項目とした。

IV. メニエール病難治例調査

メニエール病難治例調査は下記の2項目について行った。

(1) 難治例調査票試作

メニエール病難治例を評価する重症度分類は、AAO-HNS(1995)、厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班分科会(1999)のなどがある。難治例調査票では、これらの重症度分類に準拠して、患側(右・左・両・不明)、性別、年齢(初診時、発症時、重症度評価時)、患側平均聴力レベル(重症度評価時)、機能障害(重症度評価時)の7項目を記入項目とした。機能障害では、①日常生活(仕事・家事・運転・旅行)に支障がない、②めまい時日常生活が時に制限されるが継続可能で、かつ予定の変更は不要、③めまい時日常生活が時に制限されるが継続可能で、かつ予定の一部変更が必要、④めまいにより日常生活がしばしば制限されかろうじてやっている状態であり、予定の調整が必要、⑤めまいにより日常生活が常に困難な状態が12ヶ月未満持続、⑥12ヶ月以上障害が持続し、手当や病欠を受けることもある、の6段階評価とした。

(2) 難治例調査

平成23年1月1日より12月31日までに富山大学耳鼻咽喉科関連3総合病院の耳鼻咽喉科を受診したメニエール病確実例(初診および再診)を対象に難治例調査を実施した。前庭機能異常調査研究班の報告⁶⁾と比較するために、両側例、平均聴力レベル70dB以上の高度難聴例、めまいにより予定の変更が必要以上の機能障害例を難治例として全体に占める割合を検討した。なお、各病院の所在する市の人口は、A病院は人口5万人、B病院は人口21万人、C病院は42万人であった。A病院とC病院では保存的治療のみが行われ、B病院では中耳加圧療法が実施されていた。

[結果]

I. 地区調査(メニエール病患者調査)

糸魚川市調査で、平成23年にメニエール病確実例で糸魚川総合病院を受診した患者は24人であり、糸魚川市の人口から有病率は人口10万人対50.0人と算出された。平成3年(人口10万人対17.5人)の2.9倍、平成13年調査(人口10万人対39.3人)に比べ1.3倍であった。一方、平成23年に新規発症したメニエール病確実例は、糸魚川市調査では2人であった。罹患率は人口10万人対4.2人と推定された。平成3年(人口10万人対3.5人)の1.2倍、平成13年調査(5.6人)に比べ0.7倍であった。一方、佐渡市調査で、平成23年にメニエール病確実例で佐渡総合病院を受診した患者は12人、平成23年に新規発症したメニエール病確実例は2例であった。佐渡市内耳鼻咽喉科全体と佐渡総合病院の月外来患者数の比(40対18)から概算して佐渡市の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。

II. 班員施設調査(メニエール病患者調査)

班員施設調査では、10施設より回答があり、平成23年新規発症メニエール病確実例は計172例であった。内訳は、男性63人(36.6%)、女性109人(63.4%)であり、平成13年~19年調査、平成23年と同様に女性優位であり、昭和50年~51年調査と異なっていた($p<0.01$)。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、平成13年からの過去数回の調査と同様であり、昭和50年~51年調査より有意に高かった($p<0.05$)。発症年齢のピークは、30才台~60才台と幅広く分布を示していた。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。高齢新規発症患者の割合は、平成13年~19年では26.3%、平成20年~22年では23.6%で今回と同様20~30%を示しており、いずれも昭和50~51年調査の7.3%を大きく上回っていた($p<0.01$)。

III. 班員施設調査(遅発性内リンパ水腫)

10施設から回答があり、平成23年に班員施設を新たに受診した遅発性内リンパ水腫患者は全体で36例であった。内訳は、同側型13人(36.1%)、対側型23人(63.9%)で、めまいのない対側型は8人(22.2%)であった。性別では、男性12人(33.3%)、女性24人(66.7%)であり、女性優位であった。高度難聴の原因は、原因不明の若年性一側聾13人(36.1%)、突発性難聴5人(13.9%)、ムンプス難聴3例(8.3%)の順

であった。今回の調査結果では、平成10～19年、平成20年～22年に比べて若年性一側聾の割合が有意に低かった ($p < 0.01$)。

IV. 難治例調査

A病院では20例、B病院では18例、C病院では18例のメニエール病確実例で難治例調査票の記入が行われた。A病院では、3例(15.0%)が両側例、4例(20.0%)が高度難聴例、1例(5.0%)が機能障害例と判定された。重複を除くと20例中7例(35.0%)であった。B病院では、2例(11.1%)が両側例、1例(5.6%)が機能障害例と判定された。重複を除くと18例中2例(11.1%)であった。C病院では、4例(22.2%)が両側例、8例(44.4%)が機能障害例と判定された。重複を除くと18例中11例(61.1%)であった。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。

[考察]

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。糸魚川市調査で有病率、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。糸魚川市の調査では、有病率で平成2年に人口10万人対19.1人であったものが、平成14年より人口10万人対40人を超え、最近5年間の平均は人口10万人対52.9人であった。このことから最近のメニエール病の有病率は微増傾向であると考えられた。一方、罹患率は、平成8年の人口10万人対1.8人から平成22年の18.5人まで年ごとに変化が見られ、本年の調査結果は、最近5年間の平均人口10万人対9.8人に比べ半分以下であり、最低であった。近年の様々な社会情勢の変化に伴うストレス増がメニエール病の新規発症増に関与している可能性もあるが、単年の調査ではそれを反映できない可能性がある。今後も引き続き調査を継続していく必要があると思われる。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。今回調査を行った佐渡総合病院以外にも佐渡市内には耳鼻咽喉科開設医療機関は2施設(総合病院1、診療所1)あるため、複数医療機関調査を開始することがより正確な患者数の把握に必要であると思われる。

本研究のメニエール病確実例の班員施設調査では、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⁷⁾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。

遅発性内リンパ水腫の同側型と対側型の頻度は、平成10年～19年、平成20年～22年の班員施設調査ではいずれも同等であったが、本年の調査では対側型が多く、全体の6割超を占めていた。性差では、過去の調査同様に女性患者有意であったが、本年は全体の6割を超えていた。先行する高度難聴では原因不明の若年性一側聾、突発性難聴、ムンプスが過去の調査同様、三大原因であったが、本年の調査では若年性一側聾が4割を割っていた。平成10年～19年、平成20年～22年の調査では、若年性一側聾の割合は、それぞれ66%、48%であり、本年の調査と合わせると減少傾向がみられた。本年で見られた遅発性内リンパ水腫の特徴が今後も継続するか、推移を引き続き検討する必要があると思われる。

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。その理由として、①保存的治療により症状が落ち着いた再診患者の調査対象全体に占める割合の差、②難治例の頻度に地域差が存在、③中耳加圧治療を行っているB病院が最低のため保存的治療の次のステップの治療の影響、が考えられる。班員所属施設は全国11都府県に分布しており、班員施設調査により地域差を明らかとする必要がある。そのためには、①新患のみを対象とするなど、症状が落ち着いた再診患者を除外する、②ステロイド鼓室内投与も含めた次のステップの治療実施の有無を明記するなど、バイアスを少なくするように調査票を工夫する必要がある。

[結論]

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（平成23年10月1日人口動態統計速報¹⁰より計算）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。

[参考文献]

- 1) Watanabe Y, Mizukoshi K, Shojaku H et al: Epidemiological and clinical characteristics of Meniere's disease in Japan. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 519:206-210, 1995.
- 2) Shojaku H, Watanabe Y: The prevalence of definite cases of Meniere's disease in the Hida and Nishikubiki districts of central Japan. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 528:94-96, 1997.
- 3) 渡辺 勲、中江公裕、大久保 仁 他：難病としてのメニエール病の全国実態調査—厚生省特定疾患調査研究メニエール病疫学分科会— *耳鼻臨床* 73:1001-1009, 1980.
- 4) 宮田英雄、安田ゆかり、伊藤八次 他：メニエール病難症例の検討 *Equilibrium Res Suppl* 5:43-45, 1989.
- 5) 水越鉄理、渡辺行雄、渡辺 勲 他：重症メニエール病（仮称）に関する調査結果 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班 平成元年研究報告書 21-22, 1990.
- 6) 將積日出夫、渡辺行雄、水越鉄理 他：メニエール病重症例の疫学蔵—厚生省メニエール病調査研究班、前庭機能異常調査研究班の調査結果から— *Equilibrium Res Suppl* 8:9-14, 1992.
- 7) 水越鉄理、猪初男、石川和光 他：厚生省特定疾患メニエール病調査研究班によるメニエール病の疫学調査と症状調査 *耳鼻臨床* 70:1669-1686, 1977.
- 8) 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 *Otol Jpn* 20:727-734, 2010.
- 9) Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, et al.: Water may cure patients with Meniere's disease. *Laryngoscope* 116:1455-1460, 2006.
- 10) 人口動態統計速報（平成23年10月分）厚生労働省ホームページ
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/s2011/10.html>

2. マウス前庭器におけるアクアポリンの発現

工田昌也、平川勝洋（広島大）

[はじめに]

近年、内耳液の恒常性の維持にアクアポリン (AQP) が大きく関与していることが明らかになっており、蝸牛や内リンパ嚢における各種AQPやその受容体であるバゾプレッシンレセプター (V2R) の存在が報告され、メニエール病との関係も強く示唆されている¹⁻³⁾。しかしながらAQPの局在に関しては蝸牛、内リンパ嚢では多くの報告が認められるものの、前庭器における報告は数少ない。今回、我々はマウス前庭器におけるAQP1, 2, 3とV2Rの発現について、免疫組織学的に検討を行ったので報告する。

[対象と方法]

実験にはプライエル反射正常のCBA/Jマウス、8週齢（体重約20g）を使用した。動物はネンブタールによる深麻酔下に4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定後、断頭、側頭骨を摘出した。試料はEDTAにて脱灰後、4μmの厚さで凍結切片を作製、AQP1、AQP2、AQP3、V2R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。

[結果]

1) V2R(図1)

蝸牛ではV2Rの発現は血管条基底細胞、蝸牛内外有毛細胞、支持細胞の一部、蝸牛神経節細胞に認められた。前庭器ではV2Rの発現は半規管、球形嚢、卵形嚢の感覚細胞、上皮下の神経線維に認められたが支持細胞では認められなかった。卵形嚢、半規管の暗細胞、移行上皮にも発現が認められ、前庭神経節では神経節細胞、神経線維に発現が認められた。内リンパ嚢では上皮細胞にV2Rの発現が認められ、特に細胞頂部で強かった。

2) AQP1

蝸牛ではAQP1はラセン靭帯の3型線維細胞に強く発現しており血管条では弱い発現が一樣に認められた。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認められ、内リンパ嚢上皮での発現は弱かった。

3) AQP2(図2)

蝸牛ではAQP2の発現は血管条基底細胞、ラセン靭帯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た。前庭器ではAQP2の発現は半規管、球形嚢、卵形嚢の感覚細胞、上皮下の神経線維に認められ、特にクチクラ板に強く認められた。暗細胞、移行上皮にも発現が認められ、前庭神経節では神経節細胞、神経線維に発現が認められた。内リンパ嚢では上皮細胞にAQP2の発現が認められた。

4) AQP3

蝸牛ではAQP3の発現は血管条、蝸牛神経節細胞に認められた。前庭器ではV2Rの発現は卵形嚢、半規管の暗細胞、移行上皮に強い発現が認められ、前庭神経節では神経節細胞に発現が認められた。内リンパ嚢では上皮細胞にAQP3の発現が認められた。

[考察]

AQPは腎臓においては水の再吸収に関与していることがわかっており、内耳でもVP-AQP2機構が水代謝に強く関連することが示唆されており、AQP1, 2, 3やV2Rが血管条に存在することが明らかとなっている¹⁻³⁾。今回の

検討から、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といえる⁴⁾。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を示唆するものであると考えられた^{4,5)}。

[結論]

卵形嚢、球形嚢、半規管でAQP1、AQP2、AQP3、V2Rの蛋白発現を認め、これらが前庭での水代謝や感覚伝達機構に関与していることが示唆された。

[参考文献]

1. Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Okada T, Nishioka R, Taguchi D, Nishimura M, Nakatani H. Hormonal aspects of Ménière's disease on the basis of clinical and experimental studies. *ORL* 2009; 71 (suppl 1): 1-9.
2. 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; 260: 11-9.
3. Nishimura M, Kakigi A, Takeda T, Takeda S, Doi K. Expression of aquaporins, vasopressin type 2 receptor and $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ cotransporters in the rat endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol* 2009; 129: 812-8.
4. Merves M, Bobbitt B, Parker K, Kishore BK, Choo D: Developmental expression of aquaporins 2 in the mouse inner ear. *Laryngoscope* 2000; 110: 1925–1930.
5. 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* 2008; 128: 1286-93.

図1：V2Rの発現 (a:血管条、b:コルチ器、c:蝸牛神経節、d:半規管、e:前庭神経節、f:内リンパ嚢)

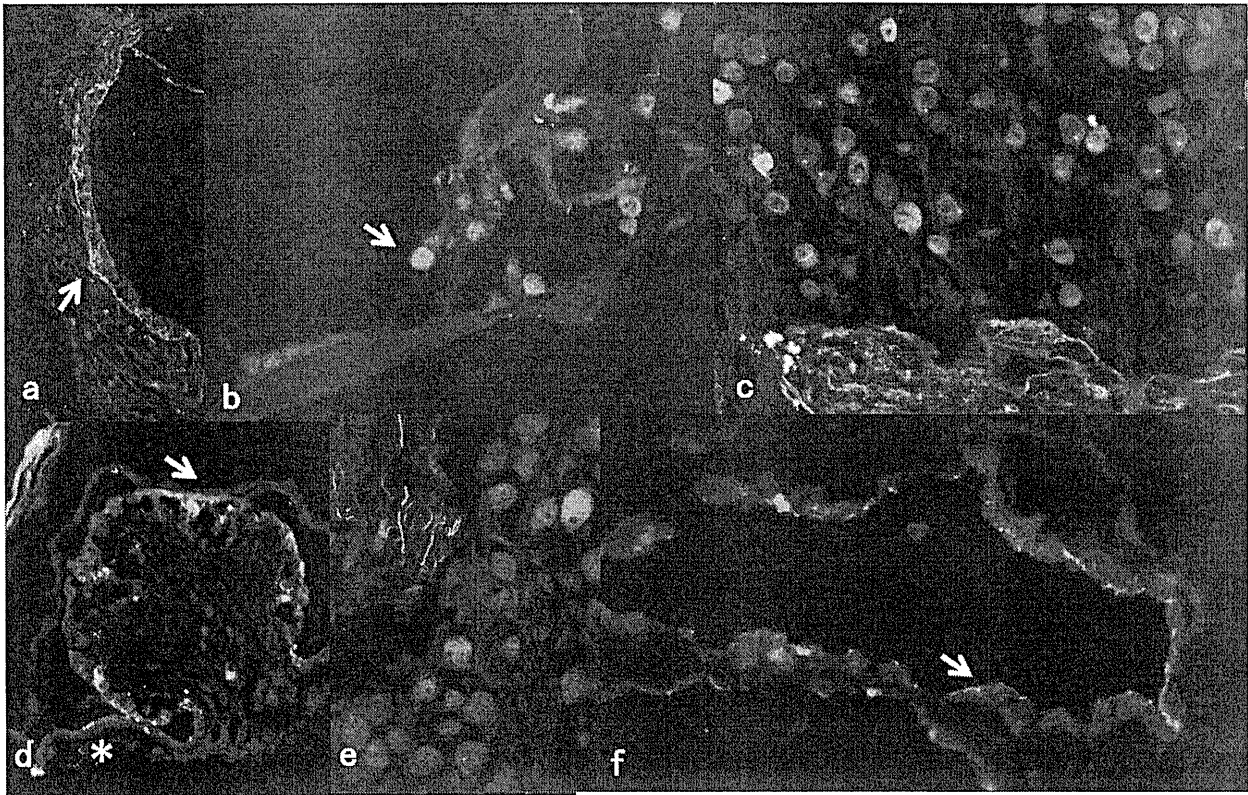
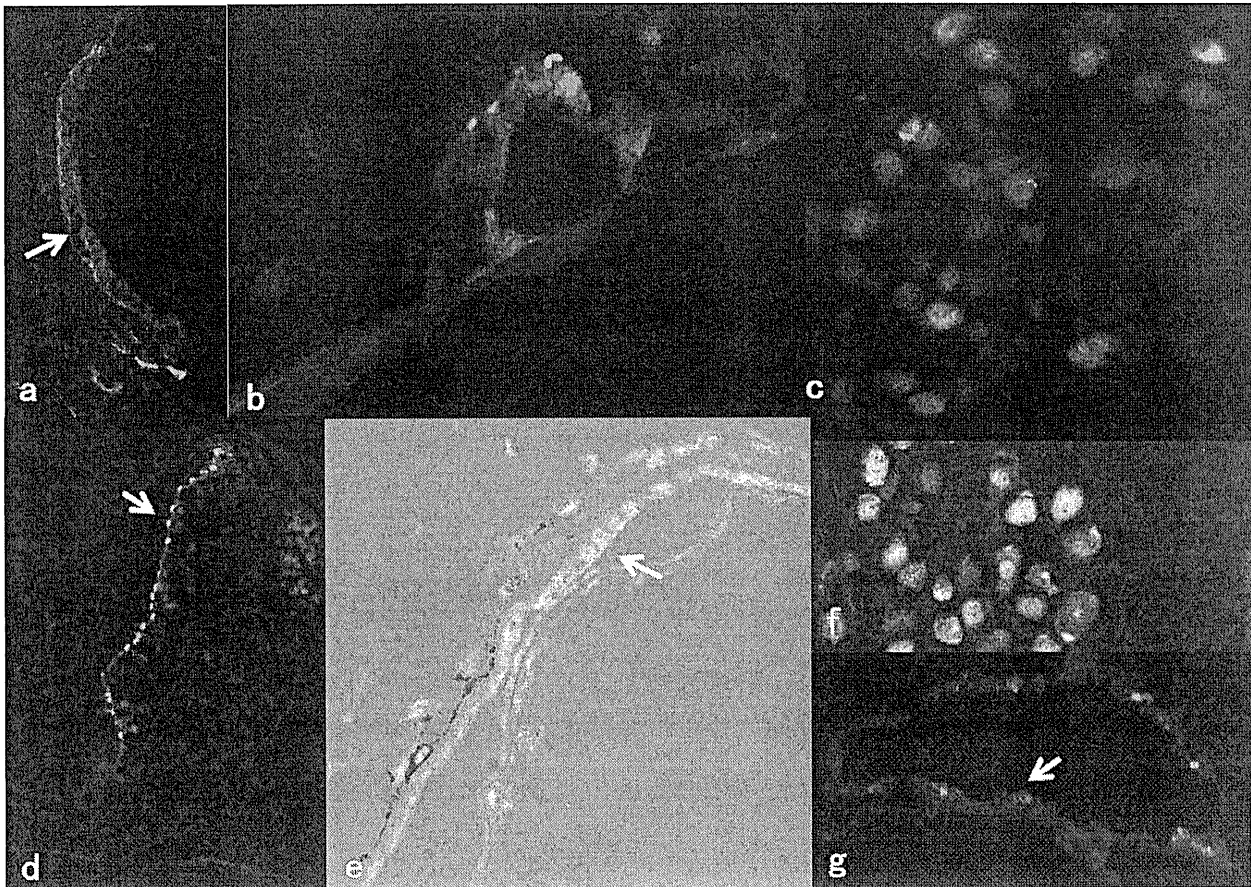


図2：AQP2の発現 (a:血管条、b:コルチ器、c:蝸牛神経節、d:半規管、e:暗細胞、f:前庭神経節、g:内リンパ嚢)



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

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}、岡崎鈴代¹、猪原秀典¹、 島田昌一²

1大阪大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科

2大阪大学大学院医学系研究科神経細胞生物学

3大阪労災病院耳鼻咽喉科

[はじめに]

TRPV1 は侵害刺激受容体として知られており、種々の侵害刺激やカプサイシン、酸や熱などに応答して活性化する。TRPV1 は主に後根神経節や三叉神経節などの体性感覚神経の神経節に発現しており、主に炎症性疼痛に関与していることが明らかとなっている。一方 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、めまいでも TRPV1 の関与の可能性が指摘されている。今回我々は従来の方法に加えて in situ hybridization 法(ISH)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。

[対象と方法]

動物は Wister ラット(雄、8週齢)を用いた。RT-PCR 法ではラット前庭神経節から抽出した total RNA を鋳型に逆転写反応させて cDNA を得た。TRPV1 に特異的なプライマーを設計し、PCR により約 300bp の DNA を増幅した。In situ hybridization 法ではラット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、それを鋳型に DIG 標識 cRNA プローブを作成した。次に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。抗体は anti-DIG-AP を使用し、BCIP+NBT で発色した。Ca imaging 法では Nikon ECLIPSE TE2000-U microscope equipped with the AQUACOSMOS system (Hamamatsu Photonics; Hamamatsu, Japan)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。まず選択的 agonist である capsaicin と選択的 antagonist である capsazepine を同時投与し、wash out の後、capsaicin を単独投与し、さらに wash out の後、細胞が生きていることを証明するために ionomycin を投与した。

[結果]

RT-PCR 法にて、三叉神経節と同様に前庭神経節でも TRPV1 の発現を認めた。ISH でも前庭神経節細胞の 78.8% (41/52) で細胞質に mRNA の発現を認め、Ca イメージング法では TRPV1 の選択的アゴニストのカプサイシンと選択的アンタゴニストのカプサゼピンの同時投与でカルシウム流入が抑制され、カプサイシンの単独投与で細胞内カルシウム濃度の上昇が見られることを同一細胞で確認できた。

[考察]

今回の結果から前庭神経節の TRPV1 受容体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。前庭神経系において 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指摘されており、この結果は TRPV1 の平衡機能障害への関与の可能性を探る上で、非常に重要であると考えられる。

[参考文献]

(1) Balaban CD, Zhou J, Li HS: Type-1 vanilloid receptor expression by mammalian inner ear ganglion cells. Hear Res.

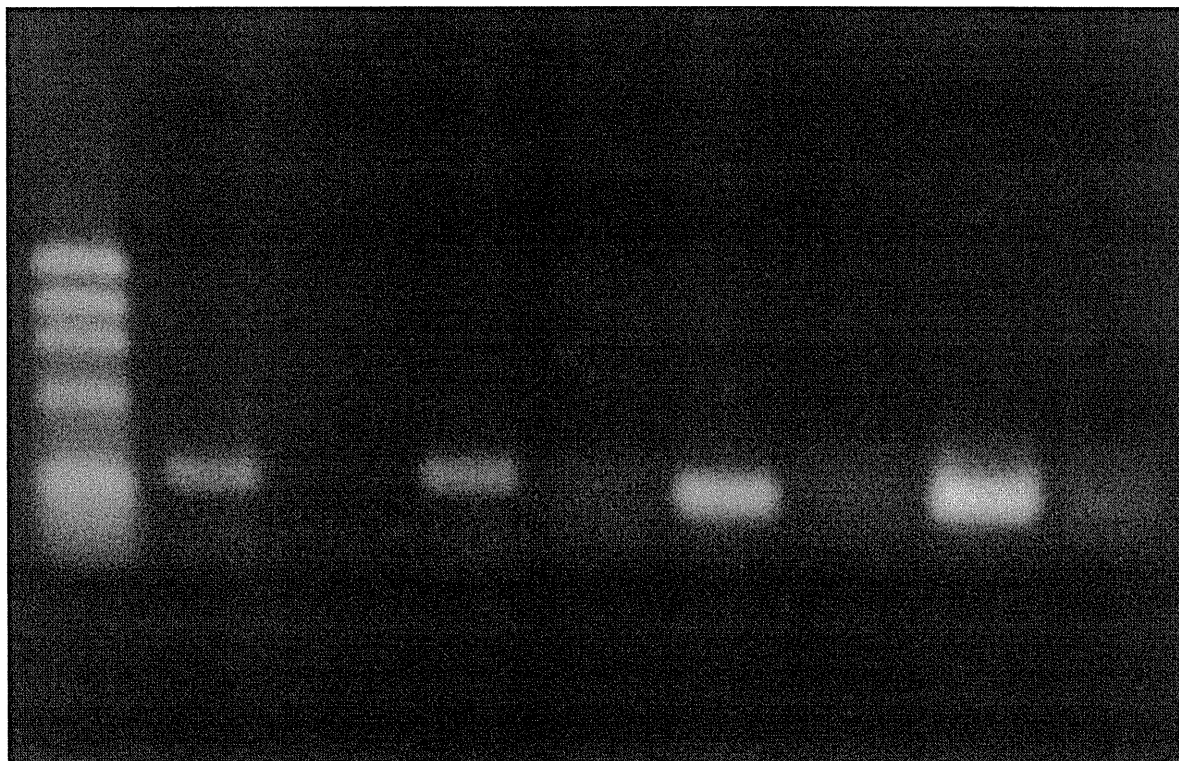
175:165-170, 2003.

(2) Kitahara T, Li HS, Balaban CD: Changes in transient receptor potential cation channel superfamily V (TRPV) mRNA expression in the mouse inner ear ganglion after kanamycin challenge. *Hear Res.* 201: 132-144, 2005.

(3) Kizawa K, Kitahara T, Horii A, Maekawa C, Kuramasu T, Kawashima S, Nishiike S, Doi K, Inohara H: Behavioral assessment and identification of a molecular marker in a salicylate-induced tinnitus in rats. *Neuroscience* 165:1323-1332, 2010.

図1：ラット前庭神経節のRT-PCR

三叉神経節と同様にTRPV1が発現していることが確認できた。



RT(+)	RT(-)	RT(+)	RT(-)	RT(+)	RT(-)	RT(+)	RT(-)
VG		TG		VG		TG	
TRPV1				β-actin			

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

柿木章伸, 坂本幸士, 江上直也, 山嵜達也 (東京大)

[はじめに]

我々はこれまでに内リンパ嚢閉塞動物に抗利尿ホルモン2型レセプター作動薬であるデスマプレシンを投与することにより、めまい発作を誘発することを報告してきた。今回は、この動物の前庭半規管の組織学的変化を定量的に検討したので報告する。

[対象と方法]

モルモット 28 匹を使用し、全身麻酔下に左側内リンパ管・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 μ g/kg を、残りの 7 匹には同量の生理食塩水を皮下注し 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、球形嚢、卵形嚢、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。

[結果]

図3に球形嚢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に卵形嚢、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。

[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・内リンパ嚢にはV2R, AQP2の発現が確認されている (1、2)。

内リンパ嚢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 (3) ことに類似している。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。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。

[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。球形嚢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。