

討では蝸牛にはgastric $\alpha 1$ -と β -subunitが存在するが、colonic $\alpha 2$ -subunitは存在しないことが明らかになっており、gastric type H^+, K^+ -ATPaseが蝸牛での K^+ の循環とEPの生成に重要な役割を果たすことが示唆されている³⁾。今回の検討で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gastric type H^+, K^+ -ATPaseが認められたことより、前庭においても K^+ の循環やpHの調節に関与していることが考えられた。さらに、gastric type H^+, K^+ -ATPaseは内リンパ嚢上皮細胞にも認められ、蝸牛のみでなく内耳全体のpHの調節に関与していること、また蝸牛、前庭神経節細胞での発現は内耳感覚伝達機構に少なからず関係していることが示唆された。前述したように内耳の虚血と、gPPの活性が保たれていることから生じる閉じた空間である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、浸透圧の上昇をきたしその結果として内リンパ水腫が生じ、メニエール病の特徴である、変動性聴力障害、耳鳴、めまいを引き起こすという仮説がなされているが^{1,4)}、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背景になると考えられた。

[結論]

蝸牛外側壁、神経節細胞、前庭暗細胞、前庭神経節細胞、内リンパ嚢上皮細胞でgPPの発現が認められ、これらが内耳での K^+ の循環、pH調節、内耳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) Pirodda A, Modugno GC, Manzari L, Raimondi MC, Brandolini C, Ferri GG. Meniere's disease and the use of proton pump inhibitors. A preliminary report of a retrospective study. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: w13104
- 2) Locain E, Robert J-C, Thomas A, Tran Ba Huy P. Gastric proton pump is expressed in the inner ear and choroidal plexus of the rat. *Hear Res* 2000; 149: 147-154.
- 3) Shibata T, Hibino H, Doi K, Suzuki T, Hisa Y, Kurachi Y. Gastric type H^+, K^+ -ATPase in the cochlear lateral wall is critically involved in formation of the endocochlear potential. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: C1038-C1048.
- 4) Pirodda A, Brandolini C, Raimondi MC, Modugno GC. The possible role of proton pump inhibitors of the homeostasis of the inner ear. *Med Hypotheses*. 2009; 72; 325-326.

図1：蝸牛の gPP α の発現

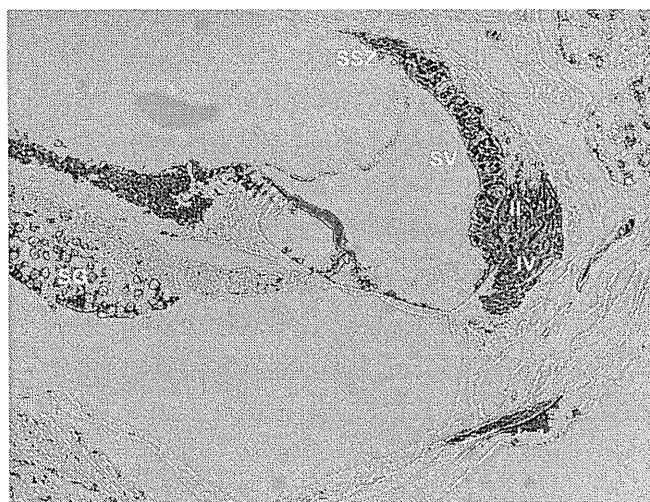


図2：前庭器での gPP α の発現



図3：内リンパ嚢での gPP α の発現



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—

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)：北里大学医学部耳鼻咽喉科・神経耳科

2)：北里大学医学部生理学

[はじめに]

近年、メニエール病の発生に Arg-Vasopressin (AVP) の関与が示唆される報告が散見される^{1)~8)}。これまでの我々の報告で、AVP の投与動物モデルで聴力が低下すること⁹⁾、血管条中間細胞に細胞内浮腫と考えられる所見が認められ、AVP の効果を増大させるために脱水負荷後に同量の AVP を投与した場合はその細胞内浮腫が著明になること、V2-receptor 拮抗薬の投与の後、同量の AVP を投与した場合は細胞内浮腫は抑制されることなどを報告してきた。今回我々は、Vasopressin V1a-receptor 拮抗薬の投与後に同量の AVP を投与した場合の血管条中間細胞の細胞内浮腫の変化を定量的に検討した。

[方法]

100-200g の Wistar 系ラット (n = 12、6 匹) を使用し、V1a-receptor 拮抗薬：OPC-21268 大塚製薬提供、100mg/kg を経口投与し、1hr 後に Arg-Vasopressin Daiichi-sankyo、0.02units/g を腹腔内に投与、その 1hr 後に深麻酔下に断頭し側頭骨を採取した (V1a-receptor 拮抗薬後 AVP 群)。2.5%グルタルアルデヒドを注入する蝸牛還流固定と浸透固定の後、型どおりの方法で超薄切片を作製し電子顕微鏡下に観察した。観察面は蝸牛軸を含む平面とし、検討部位は第2回転の鼓室側の血管条とした。観察倍率は2000倍とし、血管条全体を分割して撮影し、各画像をソフトウェア上で統合、血管条全体を1つの画像にし、存在する液胞の面積を合計した。観察面に差があると血管条、液胞の断面積が変化する可能性があるため、血管条あたりの液胞の合計面積の血管条面積に対する比(液胞の合計面積/血管条面積)を以下の各群で比較した。

これまでの我々が報告した各群はコントロール群 (AVP と同量の生理食塩水投与、1hr 後に断頭)、AVP 群 (同 AVP、0.02units/g 投与、1hr 後に断頭)、脱水後 AVP 群 (24hr の完全飲水制限の後、同量の AVP を投与、1hr 後に断頭) (各 n = 10、5 匹)、V1a-receptor 拮抗薬後 AVP 群 (V1a-receptor 拮抗薬：OPC-31260 大塚製薬提供、100mg/kg を経口投与し、1hr 後に同 AVP、0.02units/g を腹腔内に投与、1hr 後に断頭 n = 6、3 匹) とである。

[結果]

血管条全体の面積は5群では差を認めなかった (図1)。5群の代表的な中間細胞の所見を図2に示す。中間細胞や周皮細胞には細胞内浮腫と考えられる液胞が、主に AVP 群・脱水後 AVP 群、V1a-receptor 拮抗薬後 AVP 群に認められた。液胞面積は脱水後 AVP 群で最も増大した。V2-receptor 拮抗薬群では中間細胞や周皮細胞の AVP による細胞内浮腫は抑制された。

液胞面積比はコントロール群：0.011±0.006、AVP 群：0.031±0.014、脱水後 AVP 群：0.062±0.043、V2-receptor 拮抗薬群：0.012±0.008、V1a-receptor 拮抗薬群：0.036±0.012 であり各群間で同様に有意な差を認めた (P<0.01) (図3、4)。V1a-receptor 拮抗薬群では中間細胞や周皮細胞の AVP による細胞内浮腫は抑制されなかった。

[考察]

これまでに我々は AVP 投与動物モデルで聴力が低下することなどを報告してきた⁹⁾が、我々の以前の報告

では、同量の AVP 投与動物モデルでは、形態学的な内リンパ水腫の所見は認められておらず、その聴力低下のメカニズムは不明である。ただし AVP 投与動物モデルで血管条中間細胞における細胞内浮腫と考えられる液胞が認められ、この所見と内耳性難聴は関連している可能性が考えられる。細胞内浮腫は組織局所の酸素供給不全を生じさせ、その結果中間細胞の機能低下をもたらす、蝸牛内リンパ電位 (EP) を低下させる可能性がある。Mori ら¹⁰⁾は、AVP の投与で EP が低下しそのメカニズムは血管条の電気抵抗の増加であると報告しているが、このことと、血管条中間細胞における細胞内浮腫は関連すると思われる。

これまでの一般的なメニエール病の長期の聴力予後は決して良いものではなく、メニエール病の治療の課題であるが、我々の施設で行っているメニエール病に対する水分摂取療法は、内耳循環を改善させ、また AVP の分泌を抑制すると考えられており、実際に治療 2 年間の聴力予後は、既存のメニエール病の治療に比して改善していた⁷⁾。血管条中間細胞における細胞内浮腫は、今回報告した V1a-receptor 拮抗薬では抑制できなかったが(図 4)、V2-receptor 拮抗薬により抑制できた(図 3)ことから、同細胞内浮腫は V2-receptor を介した反応であり、V2-receptor 拮抗薬は今後メニエール病の聴力低下の治療薬としての有効性が期待される。

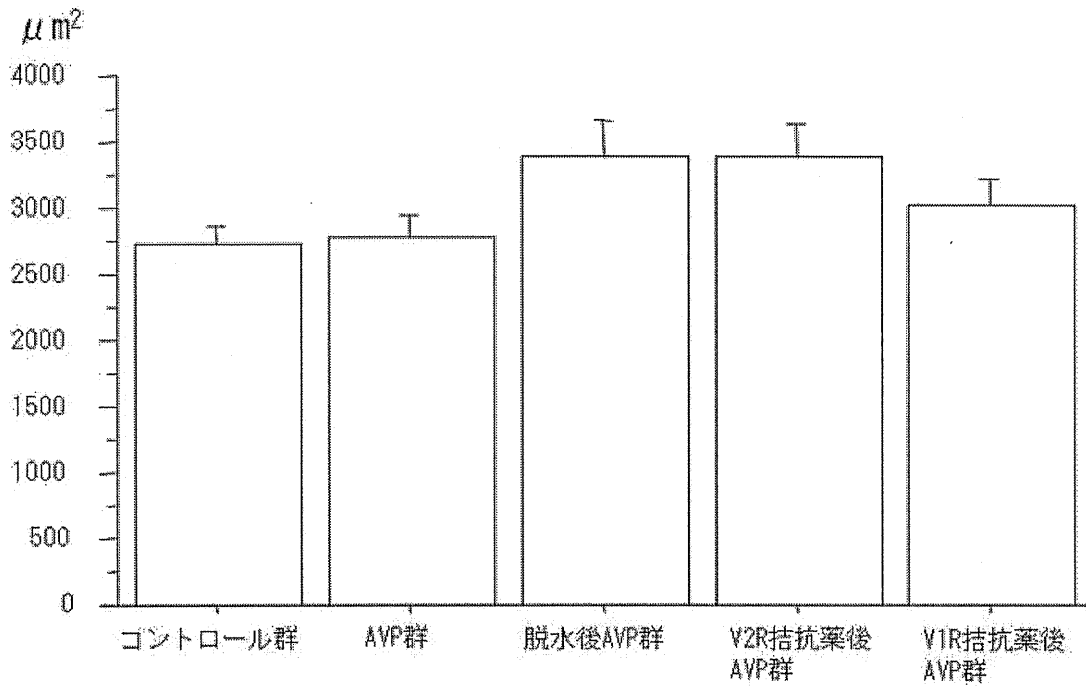
[結論]

本研究とこれまでの結果より、脱水による AVP の効果を増大させる処置で主に中間細胞にみられた細胞内浮腫は著明になり、また V2-receptor 拮抗薬の前投与で同浮腫は軽減し、また V1a-receptor 拮抗薬の前投与では同浮腫は軽減しなかったことより、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。メニエール病の治療薬として V2-receptor 拮抗薬の有効性が期待される。

[参考文献]

1. Takeda T, Takeda S, Kitano H, et al. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration vasopressin. *Hear. Res.* 2000; 140: 1-6.
2. Sawada S, Takeda T, Kitano H, et al. Aquaporin-2 regulation by vasopressin in the rat inner ear. *Neuro Report* 2002; 13: 1127-1129.
3. Takeda T, Sawada S, Takeda S, et al. The effects of V2 antagonist (OPC-31260) on endolymphatic hydrops. *Hear. Res.* 2003; 182: 9-18
4. Kitano H, Suzuki M, Kitanishi T, et al. Regulation of inner ear fluid in the rat by vasopressin. *Neuro Report* 1999; 10: 1205-1207.
5. Takeda T, Kakigi A, Saito H, Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995; Suppl 519: 219-222.
6. Kumagami H, Loewenheim H, Beitz E, et al. The effect of anti-diuretic hormone on the endolymphatic sac of the inner ear. *Pflügers Arch* 1998; 436: 970-975
7. Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, Okamoto M. Water May Cure Patients With Meniere Disease. *Laryngoscope* 2006; 116: 1455-1460.
8. Mhatre AN, Jero J, Chiappini I, Bolasco G, Barbara M, Lalwani, AK. Aquaporin-2 expression in the mammalian cochlea and investigation of its role in Meniere's disease. *Hear. Res.* 2002; 170: 59-69.
9. 長沼英明、河原克雅、鈴木善郎、岡本牧人、徳増厚二、山科正平、橋本晋一郎。実験的内リンパ水腫動物モデルにおける聴覚の経時的変化の検討 *Otology Japan* 12(4): 402, 2002.
10. Mori N, Ohya A, Shugyo A, Matsunaga T: The change in the electrical resistance of the scala media produced by vasopressin. *Acta Otolaryngol (Stockh)*;104; 66-70, 1987.

血管条面積

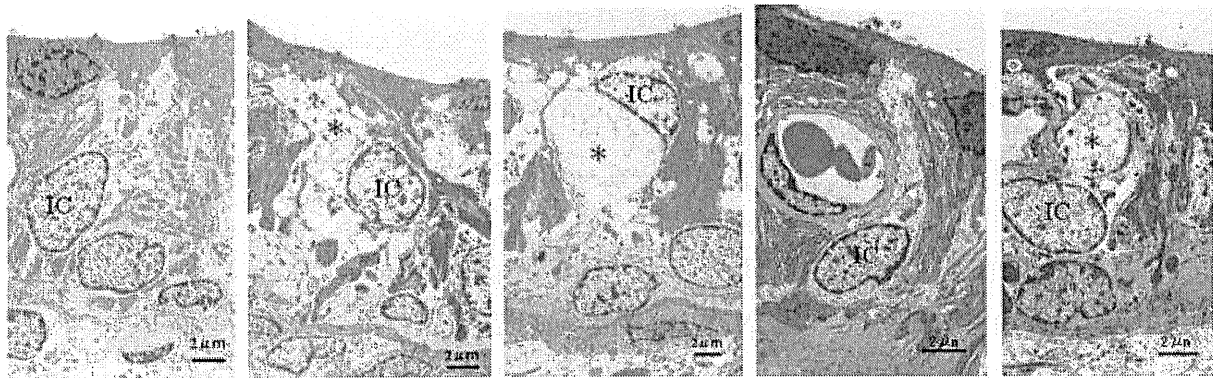


Kruskal-Wallis test: $p > 0.05$
 Mean \pm S.E.

図 1

図 1 : 血管条全体の面積の比較

中間細胞



コントロール群

AVP群

脱水後AVP群

V2R拮抗薬後
AVP群

V1R拮抗薬後
AVP群

* : 液胞

図 2

図 2 : 5群の代表的な中間細胞の所見

IC: 中間細胞

*: 液胞

液胞面積比の比較 (V2R拮抗薬, OPC-31260)

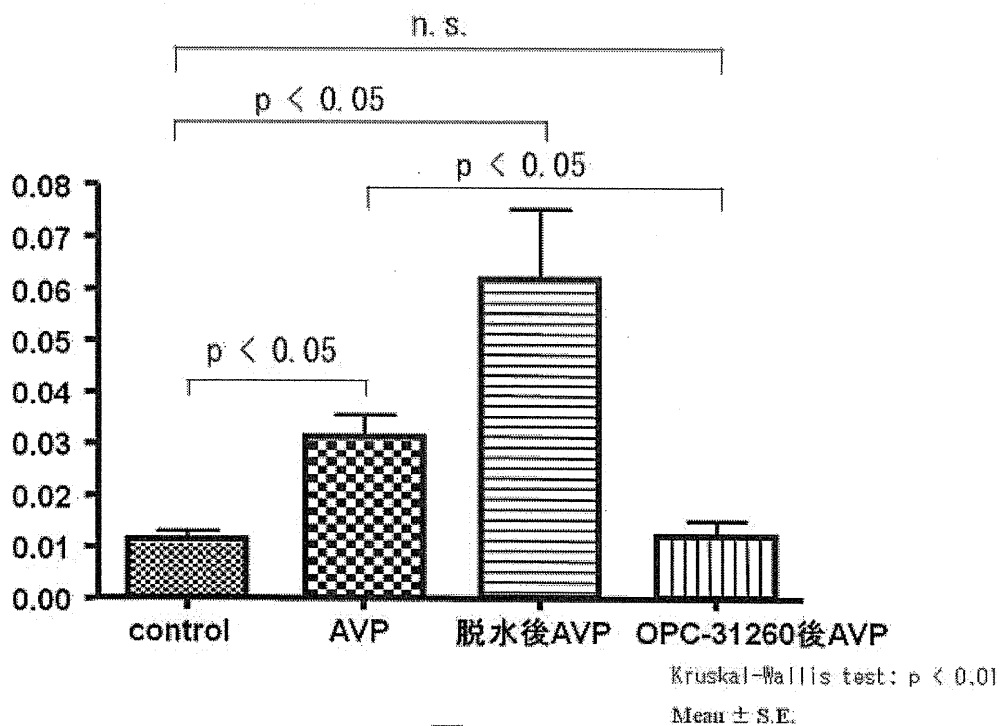


図 3

図 3 : 液胞面積比の比較 (V2-receptor 拮抗薬)

液胞面積比の比較 (V1aR拮抗薬, OPC-21268)

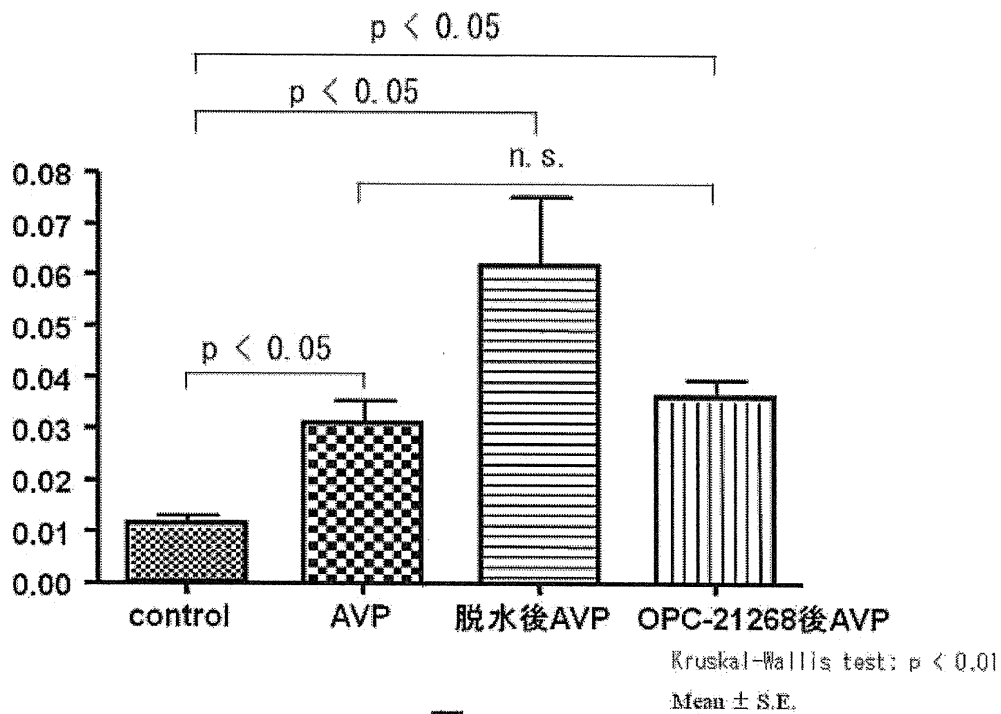


図 4

図 4 : 液胞面積比の比較 (V1a-receptor 拮抗薬)

15. 難治性めまいに対する抗うつ薬の作用機序の解明

下郡博明, 菅原一真, 廣瀬敬信, 橋本 誠, 山下裕司 (山口大)

[はじめに]

CREB とは cAMP 応答配列結合ともいわれる脳細胞の核の中に存在する可塑性の分子として注目されている。現在使用されている抗うつ薬の作用機序には CREB の活性化を引き起こすことで BDNF の産生を促進して神経細胞再生に寄与することが分かっており、このような作用は海馬では確認されている¹⁾。我々は過去の研究においてモルモットの側前庭障害を作成すると一過性に前庭神経節細胞にリン酸化 CREB が発現することを認めている。また、ラット迷路破壊後の前庭神経核にリン酸化 CREB が発現する報告もある。このようなことから、前庭神経系も CREB のレギュレーションを受けている系であることは間違いなく、これを応用して前庭神経機能回復に寄与できる可能性もある。このたびはモルモットを用いて抗うつ薬全身投与が前庭神経系に与える影響を検討したので報告する。

[対象と方法]

1. ハートレイ系白色モルモットを用いた。ミルナシプラン10 mg/羽を連日腹腔内投与し、投与前、後3日、5日で振り様回転検査を行った。回転検査は最大角速度60 degree/sec、周期10 secとして、3回連続で行った。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。
2. ミルナシプラン0.5、1.0、2.0 mg/羽の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、切片を作成して、海馬、前庭神経核、前庭神経節でのリン酸化 CREB の発現を免疫染色で検討した。

[結果]

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のリン酸化 CREB の免疫染色の結果、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。

[考察]

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 の発現を促進しない可能性、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と考えられた。

[結論]

1. 高濃度のミルナシプランは前庭眼反射に影響をきたさなかった。
2. ミルナシプラン連日腹腔内投与後でリン酸化 CREB の免疫染色の結果、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。

[参考文献]

- 1) 橋本謙二: うつ病と脳由来神経栄養因子 (BDNF) . 日薬理誌 127, 201-204, 2006.

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—

広瀬敬信, 菅原一真, 下郡博明, 橋本 誠, 山下裕司 (山口大)

[はじめに]

ゼブラフィッシュは容易に飼育する事ができ、一度に多く産卵する、全ゲノム配列でヒトと80%の相同性がある事等から実験動物に適しており、NIHでは、マウス、ラットに続く第3のモデル動物であると認知されている。その体表面には水流を感知する側線器があり、ゼラチン物質でおおわれた動毛をもつ複数の有毛細胞と支持細胞からなる神経小丘で構成され、構造的に三半規管膨大部に酷似する。また生化学的にもアミノグリコシド系薬物で障害されるなど、内耳有毛細胞の特徴に酷似している。

一方、難治性めまいに対しては、複数の効果の異なる薬物（薬物カクテル療法）を用いることが多い。どの薬物の組み合わせが良いか検討するのに、げっ歯類を使った実験では途方もない労力と時間を要する。そこで、ゼブラフィッシュを用い、様々な薬物の組み合わせによる有毛細胞保護効果に関して検討する。障害はネオマイシン有毛細胞障害モデルを作成する。2種類の薬物とネオマイシンに暴露し、有毛細胞数をカウントする事で容量反応曲線を作成する。この検討により、難治性めまいに対する薬物カクテル療法の開発が可能になると考えられる。今回はネオマイシンによる障害モデルを作成した。

[対象と方法]

有毛細胞障害モデルの作成を行った。生後5-7日目の野生型ゼブラフィッシュを用い、48穴プレートにゼブラフィッシュを8-10匹入れ、ネオマイシンを50, 100, 200, 400 μM で1時間暴露した後、4%パラホルムアルデヒドにて固定、1次抗体としてParvalbumin抗体、2次抗体としてAlexa 488抗体にて染色し標本とした。神経小丘のS01、S02、O1、OC1の有毛細胞数を数え、コントロール群を100%としてネオマイシン暴露群の有毛細胞残存率を評価した。

[結果]

図1にコントロール群とネオマイシン100 μM での神経小丘を示す。コントロール群では有毛細胞は障害されていないが、ネオマイシン100 μM では障害されている事が解る。これらを元に容量反応曲線を作成した(図2)。コントロール群と比べ、ネオマイシン 50, 100, 200, 400 μM のいずれの濃度でも有意に有毛細胞が障害されていた。

[考察]

今回の実験によって、ネオマイシンによる有毛細胞障害モデルを作成した。この障害の程度は、過去の報告と比べて同程度であることから、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する事で薬物カクテル療法の開発が可能になると考えられる。

しかし、種差に関しては未だに不明な点もあるため、スクリーニングによって同定された薬物を、げっ歯類を用いた内耳直接投与モデル等を用いて確認する事で、臨床応用につなげられると考えられる。

[結論]

ゼブラフィッシュのスクリーニングの有用性を示し、アミノグリコシドによる障害モデルを作成した。

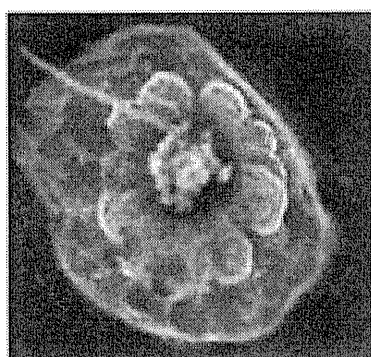
[参考文献]

Hirose Y, Simon JA, Ou HC. Hair cell toxicity in anti-cancer drugs: evaluating an anti-cancer drug library for independent and synergistic toxic effects on hair cells using the zebrafish lateral line. J Assoc Res Otolaryngol. 2011 Dec;12(6):719-28.

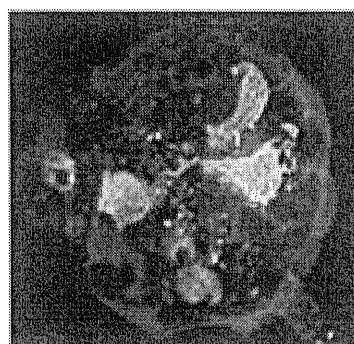
Ou HC, Santos F, Raible DW, Simon JA, Rubel EW. Drug screening for hearing loss: using the zebrafish lateral line to screen for drugs that prevent and cause hearing loss. Drug Discov Today. 2010 Apr;15(7-8):265-71.

Response of mechanosensory hair cells of the zebrafish lateral line to aminoglycosides reveals distinct cell death pathways. Owens KN, Coffin AB, Hong LS, Bennett KO, Rubel EW, Raible DW. Hear Res. 2009 Jul;253(1-2):32-41. Epub 2009 Mar 11.

図1 有毛細胞

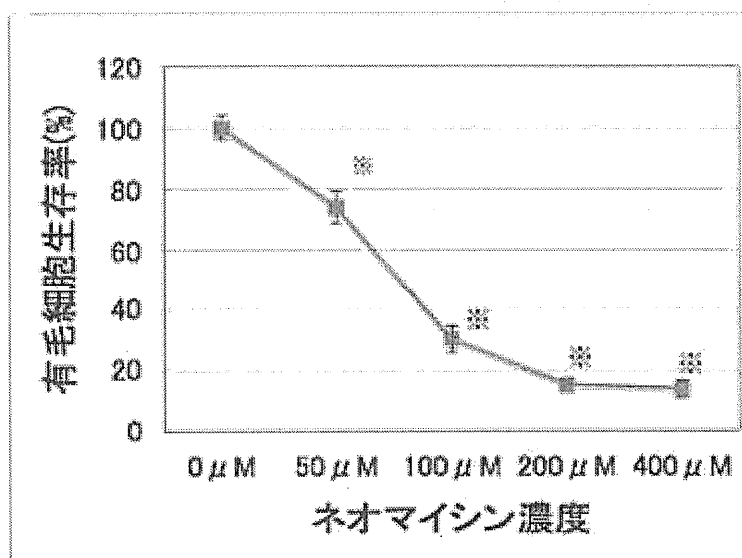


コントロール群



ネオマイシン (100 μM)

図2 ネオマイシンの容量反応曲線



※ p<0.01

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—

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
(東京医科大学)

[はじめに]

クプラはムコ多糖類が主成分であり、非常に粘稠である。この粘稠性により耳石塊が容易にクプラに付着し、クプラ結石症となる。BPPV の病態の一つであるが、クプラ結石症で難治性のものを時に経験する。クプラ結石症に対して効果的な理学療法を開発する必要がある。今回、どのような刺激がクプラから耳石塊を遊離させるのに有効であるかを検討するために実験を行った。

[方法]

110-220 g のウシガエルを使用した。エーテル麻酔の後に断頭し、リングル液の中で骨迷路を取り出した。後半規管が露出するように骨を除去し、その他の膜迷路は骨包に覆われたままとした。総脚の部分で膜迷路に 0.5mm の小孔を作成した。反対側の球形嚢から採取した耳石塊をこの小孔から半規管内に挿入した。耳石塊がクプラに付着するように標本の位置変換を行い、クプラ結石症モデルを作成した。

3種類の刺激でクプラから耳石塊が遊離するか実験を行った。重力、振子様回転、振動を負荷し、実体顕微鏡にて観察を行った。すべての実験は東京医科大学動物実験倫理規則に従って行なった。

実験 1 (重力、n=10) : リングル液内で、標本をクプラと膨大部稜の軸が水辺面になり、半規管が下方になるように固定した。標本を 30 分間この位置を維持した。クプラに付着した耳石塊の状態を 10 分ごとに観察した (図. 1)。

実験 2 (振子様回転、n=10) : 標本はリングル液を満したガラス容器に入れ、容器は回転台に磁石で固定した。標本は回転中心から 3cm、膨大部稜とクプラの軸が回転中心に向かうようにした。周波数 1Hz、角度 30° で 30 分間振子様回転させた。クプラに付着した耳石塊の状態を 10 分ごとに確認した (図. 2)。

実験 3 (振動、n=14)

リングル液内で、実験 1 と同様に標本を固定した。手術用ドリルを膜迷路周囲の骨包にあてることで機械的振動を与えた。膜迷路が損傷されないように細心の注意を払った。径 5 ミリのカッティングバーを使用し、それによる振動周波数は振動分析器 (Rion VA-12) で測定したところ 340Hz であった。施行中にクプラに付着した耳石塊の状態を観察した (図. 3)。

[結果]

実験 1 (重力) : 10 標本のうち 2 標本で耳石塊は遊離した。遊離した時間は 10 分と 30 分であった。

実験 2 (振子様回転) : 30 分間で 耳石塊が遊離した標本はなかった。

実験 3 (振動) : すべての標本で耳石塊は遊離した (図. 4)。遊離までの平均時間は 2 分 20 秒であった。

[考察]

BPPV の主な病態は卵形嚢から遊離した耳石塊が半規管に迷入して生じる半規管結石症か、耳石塊がクプラに付着して生じるクプラ結石症である。以前の 実験^{1, 2)} では、半規管結石症、クプラ結石症ともにクプラを刺激し BPPV のメカニズムになりえるとの結果であった。典型的な BPPV は眼振出現まで数秒の潜時あり眼振の持続時間が短い特徴があるが、これに合致するのは半規管結石症である。しかし、眼振出現までの潜時がほとんどなく、眼振の持続時間が長いタイプもあり、これはクプラ結石症と考えられる。クプラ結石症

では、30分間で重力により耳石塊が遊離したものは10標本のうち2標本のみであった。長い時間をかければ、より多くの標本で耳石塊が遊離すると考えられる。FPPは有効であるが、患者に長い時間仰臥位をとるように指示する必要があり、患者によっては苦痛になる。

Whiteら⁵⁾は、Lempert⁶⁾、Gufoni⁷⁾、Vannucchi - Asprella⁸⁾とBrandt Daroff^{[9)}のような体位変換および頭部回転の理学療法を組み合わせることで施行した。Gufoni法は患者が座っている姿勢から始めて、素早く患側を下に側臥位にし、次に顔面を下方に45°向け、その状態を2~3分維持する⁷⁾。Vannucchi - Asprella法は座位から仰臥位になり、頭部を健側に90°素早く回転し、そのまま座位に戻り、ゆっくり頭部を正面に戻してまた仰臥位になるという一連の動作を5回行う⁸⁾。Whiteら⁵⁾の結果では、それらの方法を組み合わせることで半規管結石症患者は全員治癒したが、クプラ結石症患者においては50%しか治癒しなかった。今回の実験においても、振り様回転では耳石塊が遊離した標本はなかった。この結果は上記の方法がクプラ結石症に対して有効率が低いことと合致する。

Kimら¹⁰⁾はクプラ結石症に対する新しい理学療法を開発した。仰臥位から開始し、患者の頭部を健側に135°回転し、60Hzバイブレーターにて患側の乳突部に30秒間振動を与える。これにより、クプラの半規管側に付着している耳石塊は遊離すると考えられる。その後、135°頭部を戻し正面とする。次に、患者の頭部を健側に90°回転し、患側の乳突部に同様の振動を与える。これにより、クプラの卵形囊側に付着している耳石塊は遊離すると考えられる。最後に90°頭部を戻し座位になる。1回の施行で62%の患者で症状が消失し、6回の施行で97%の患者で消失した。今回の実験では振動によってすべての標本で耳石塊が遊離した。この実験結果はKimの方法の良好な結果を裏づけるものとなった。

一方、この振動によって卵形囊から耳石塊が遊離するのではないかとの疑問が生じる。Amirら¹¹⁾は身体振動させる健康器具の使用により発症したBPPV症例を報告した。以前に、ウシガエル膜迷路に15分間ドリルにて振動を与えたところ、標本の半分で卵形囊から耳石塊が遊離して後半規管に移動したことを報告した²⁾。つまり、耳石塊がクプラから遊離するよりも卵形囊から遊離するほうが長い時間を要するという結果であった。耳石層において耳石は微細繊維にて連結しているムコ多糖類のゼラチン物質中に埋もれている^{12, 13)}。さらに耳石全体がsupraotolithic cupula zoneにて覆われている¹⁴⁾。このことから、短時間の振動では卵形囊から耳石が脱落することなくクプラから耳石を遊離させることが可能と考えられた。

[結論]

- 1) 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検索した。
- 2) ウシガエル膜迷路からクプラ結石症モデルを作成し、3種類の刺激を与えた。
- 3) 重力では30分間で耳石塊が遊離したのは10標本中2標本であった。
- 4) 振り様回転では30分間で耳石塊が遊離した標本はなかった。
- 5) 振動ではすべての標本で耳石塊は遊離し、その平均時間は2分20秒であった。
- 6) 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あった。

[参考文献]

1. Suzuki M, Kadir A, Hayashi N, Takamoto M.: Functional model of benign paroxysmal positional vertigo using an isolated frog semicircular canal. *J Vestib Res* 1996; 6: 121-125.
2. Otsuka K, Suzuki M, Furuya M.: A model experiment of BPPV mechanism using the whole membranous labyrinth. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 515-8,
3. Suzuki M, Ichimura A, Ueda K, Suzuki N.: Clinical effect of canal plugging on paroxysmal positional vertigo. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 959-62.
4. Chiou WY, Lee HL, Tsai SC, Yu TH, Lee XX.: A single therapy for all subtypes of horizontal canal positional vertigo. *Laryngoscope* 2005; 115: 1432-1435.

5. White JA, Coale KD, Catalano PJ, Oas JG.: Daiagnosis and management of lateral semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 278-284
6. Lempert T, Tiel-Wilck K.: A positional maneuver for treatment of horizontal canal benign positional vertigo. *Laryngoscope* 1996; 106: 476-478
7. Gufoni M, Mastrosimone L, di Nasso F.: Repositioning maneuver in benign paroxysmal positional vertigo of the horizontal semicircular canal. *Acta Otolaryngol Ital* 1998; 18: 363-367
8. Asprella LG, Gagliardi G, Cifarelli D, et al.: Step by step treatment of lateral semicircular canal canalolithiasis under videonystamographic examination. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003; 23 10-15.
9. Brandt T, Steddin S.: Current view of the mechanism of benign paroxysmal positioning vertigo: cupulolithiasis or canalolithiasis? *J Vestib Res.* 1993; 3: 373-382.
10. Kim SH, Jo SW, Chung WK, Byeon HK, et al.: A cupulolith repositioning maneuver in the treatment of horizontal canal cupulolithiasis. *Auris Nasus Larynx.* 2011 May 31. [Epub ahead of print]
11. Amir I, Young E, Belloso A.: Self-limiting benign paroxysmal positional vertigo following use of whole-body vibration training plate. *J Laryngol Otol.* 2010; 124:796-798.
12. Kachar B, Parakkal M, Frex J.: Structural basis for mechanical transduction in the frog vestibular sensory apparatus: I. The otolithic membrane. *Hear Res.* 1990; 45: 179-190.
13. Lins U, Farina M, Kurc M, et al. : The otoconia of the guinea pig utricle: internal structure, surface exposure, and interactions with the filament matrix. *J Struct Biol.* 2000; 131: 67-78.
14. Nakai Y, Masutani H, Kato A, et al.: Observation of the otolithic membrane by low-vacuum scanning electron microscopy. *ORL J Otorhino-laryngol Relat Spec* 1996, 58: 9-12.

図説明

図1. 実験.1: 重力

標本をクプラと膨大部稜の軸が水辺面になり、半規管が下方になるように固定した。クプラに付着した耳石塊の状態を10分ごとに30分間観察した。

図2. 実験.2: 振子様回転

標本は回転中心から3cmの所に固定した。クプラと膨大部稜の軸が回転中心に向かうようにした。回転台は周波数1Hz、角度30°で振子様回転させた。振子様回転は30分間行い、クプラに付着した耳石塊の状態を10分ごとに確認した。

図3. 実験.3: 振動

手術用ドリルを膜迷路周囲の骨包にあてることで340Hzの機械的振動を与えた。その経過中、クプラに付着した耳石塊の状態を観察した。

図4. 実験.3の一例

振動の前には耳石塊はクプラに付着している。振動の後には耳石塊はクプラから遊離し、後半規管に落ちている。

図.1

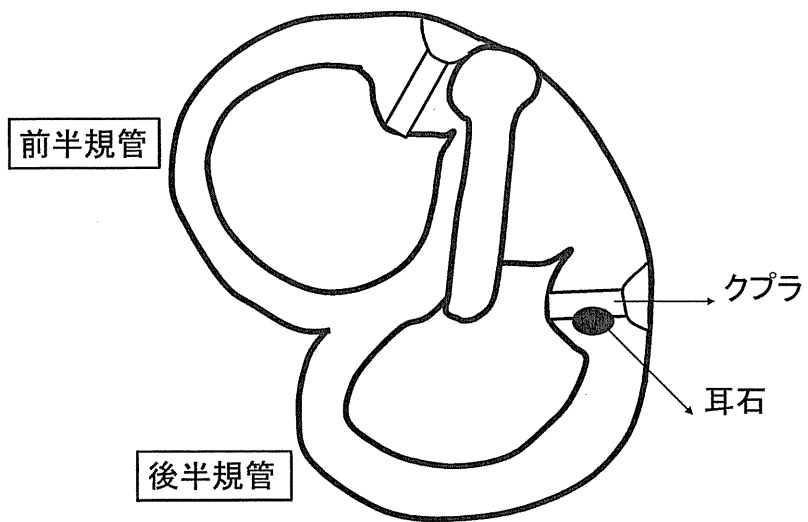


図.2

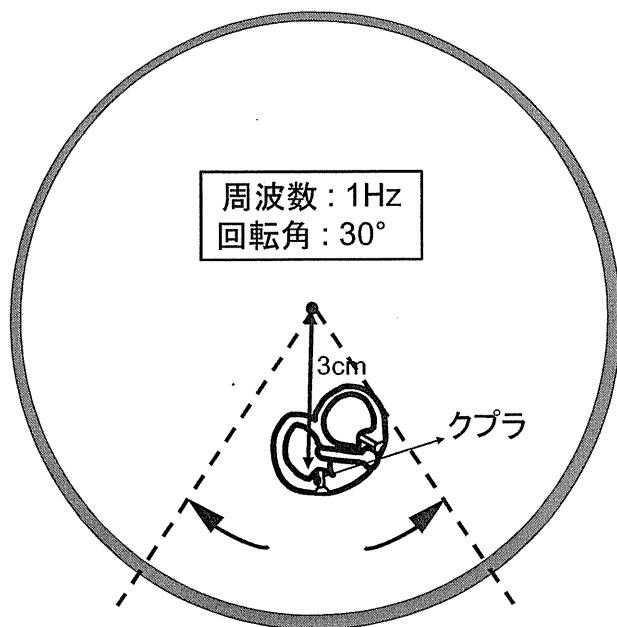


図.3

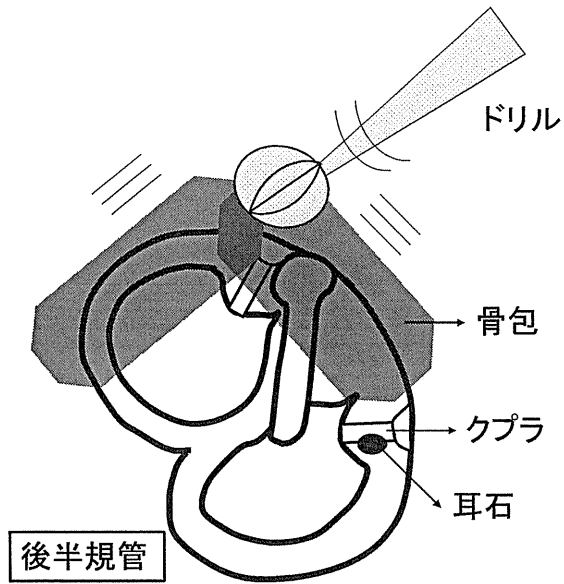
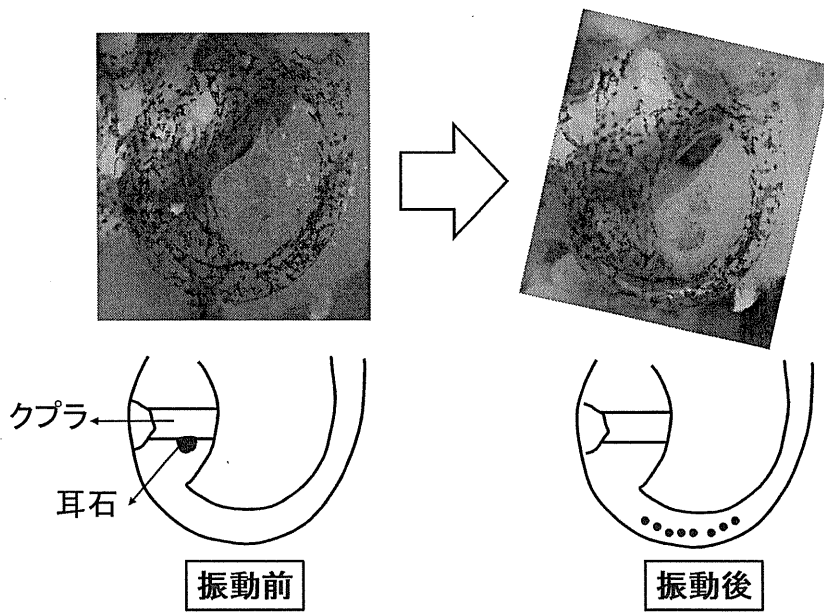


図.4



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

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) 埼玉医科大学 神経耳科 2) 埼玉医科大学

[はじめに]

メニエール病に対する薬物治療の基本は、浸透圧利尿剤、内耳循環改善薬、ビタミン剤などであるが、時に、めまい発作の反復する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ことも多い。その際の選択肢の一つとしてステロイドホルモン剤の使用が挙げられる。ステロイドホルモン剤の選択にあたっては、使用する医師の経験に負う所が多く、常に一種類のステロイドホルモン剤を使用するケースが多いと考えられる。今回、メニエール病によるめまい発作反復例に対して、ステロイドホルモン剤の種類を変更することによって症状の改善が得られた症例があり、報告する。

[対象と方法]

当科においてメニエール病と診断された症例のうち、頻回のめまい発作にて治療に難渋し、ステロイドホルモン剤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。方法は問診上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。めまい係数は日本平衡神経科学会編「めまいに対する治療効果判定の基準案(1993)」に基づき算定し、観察期間が所定の期間に満たない場合は、月平均発作回数で比較した。

[結果]

【症例1】50歳代の女性。平成22年10月左耳鳴、左耳閉塞感を伴う回転性めまい発作にて、他院救急外来を受診した。頭部CT、MRIにて異常なく、後日の耳鼻咽喉科受診を指示され帰宅した。その後、2週間に合計4回のめまい発作(6~7時間持続)を反復したため、平成22年11月当科初診された。鼓膜正常、純音聴力検査にて左低音域に感音難聴を認めた。注視方向性眼振はなく、頭位変換眼振検査にてわずかに右向きの水平眼振を認めた。イソソルビド、Vit B12、抗不安薬に加えて、プレドニゾロン20mgからの漸減投薬を開始した。その後も、2週間に合計4回の眼振所見を伴うめまい発作と、左高音域も含めた聴覚域値の上昇を認めた。この時点で左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3点、日常生活の制限が2点でStage 2の可逆期と判断した。その後もプレドニゾロンの漸減投薬を続けたが、難聴の改善、めまい発作の抑制が得られず、平成23年1月デキサメタゾン1mgを開始した。開始2日後にめまい発作を起こしたが、その後はめまい発作はみられず、同月下旬からはデキサメタゾン0.5mgとし、その後さらに0.5mgを隔日服用、さらに3日毎に0.5mg、1週間に0.5mgそして1週間に0.25mgと漸減した。平成23年8月以後は新たなステロイドホルモン剤の処方はなく、平成23年12月末まで、めまい発作はなく、左難聴も低音域で10dB前後の左右差を残すのみで改善している。めまい係数は2.0で改善に該当した。

【症例2】40歳代の女性。平成23年4月めまい、左耳閉塞感を主訴に当科初診した。鼓膜正常、純音聴力検査にて左低音域に感音難聴を認めた。注視方向性眼振はなく、左下頭位で左向きの水平眼振をわずかに認めた。イソソルビド、VitB12に加えてプレドニゾロン15mgを処方し、その後速やかに漸減した。平成23年4月下旬、再度の左耳閉塞感を伴うめまい発作、左感音難聴の増悪あり、プレドニゾロン20mgからの漸減投薬を再開した。その後も、1ヶ月間に1、2回のめまい発作を反復したため、左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2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8月よりデキサメタゾン0.5mgを開始したところ、めまい発作の反復はなくなり、その後0.25mgとし、平成23年10月からはステロイドホルモン剤を終了とした。平成23年12月初旬にめまい発作あり、再度デキサメタゾン0.5mgを開始し、現在も漸減投薬中である。めまい係数は13.3で改善に該当した。

【症例3】50歳代の女性。平成11年に右突発性難聴の診断加療を受けていた。その後、数回のめまい発作があり、他院にて右のメニエール病との診断も受けていた。平成22年2月と4月に左耳閉塞感を伴う回転性めまい発作あり、平成22年4月上旬当科初診した。鼓膜正常、純音聴力検査で両側中等度の感音難聴を認めた。左は低音域の域値上昇が優位であった。明らかな注視方向性眼振、頭位・頭位変換眼振はなかった。近医からの内耳循環改善薬、抗めまい薬の内服継続を指示した。平成22年6月2回のめまい発作あり、当院緊急外来を受診し、内科入院となった。当科再診時、左向きの水平・回旋混合性眼振を認め、左会話音域から低音域値にかけて閾値の上昇を認めた。この時点で左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2点、自覚的苦痛度が2点、日常生活の制限が2点 stage 3の不可逆期と判断した。イソソルビド、VitB12、内耳循環改善薬に加えて、プレドニゾロン30mgを開始した。その後PSL 5mgで継続していたが、平成22年7月、8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、プレドニゾロン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。

[考察]

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。

[結論]

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る。

[参考文献]

1. メニエール病診療ガイドライン (2011年版) 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) 編
2. 竹田泰三, 竹田節子, 斉藤春雄ほか (1998) メニエール病とバゾプレッシン. *Otol Jpn.*, 8, 58-63.
3. 真鍋恭弘, 斉藤武久, 斉藤 等 (2002) 急性低音障害型感音難聴に対する異なるステロイド剤による効果の相違について. *Audiology Jpn.*, 45, 176-181.
4. Morales LE., Cornejo SA., Zaragoza MA., et al. (2005) Oral administration of prednisone to control refractory vertigo in Meniere's disease. *Otol Neurotol.*, 26 (5), 1022-1026.

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

肥塚 泉, 深澤雅彦, 三上公志 (聖マリアンナ医大)

[はじめに]

難治性メニエール病・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。

[対象と方法]

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。3症例に対しては1クール、1症例については1クール施行後、めまい発作が再発したので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。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・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。各々を点数化した後、評価した。

[結果]

shot gun法施行前後の患側耳、気導聴力は、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、5因子とも、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、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。

[考察]

Shot gun法のめまいの改善率は、過去の報告によると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。無効だった1症例については、両側メニエール病に移行した可能性ならびに不眠に対するコントロール不良が、その理由と考えられた。

[結論]

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。

[参考文献]

1. Cohen-Kerem R, et al: Intratympanic gentamycin for Meniere's disease: a meta-analysis. Laryngoscope 114: 2085-2091, 2004

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

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
(東京医科大学)

[はじめに]

免疫抑制剤が奏功する原因不明の両側感音難聴症例について、1979年、McCabe は報告し、内耳自己免疫病 (autoimmune sensorineural hearing loss; AIED) と提唱した。今回、我々は内耳自己抗体陽性となり、内耳自己免疫病が疑われた症例を経験したので報告する。

【症例1】・症例：34歳 女性

既往歴、家族歴：特記すべきことなし

職業：水泳のインストラクター

現病歴：2001年3月右耳鳴出現し、5月30日当科初診。

経過：初診時右25dBの軽度感音難聴を認めたが、難聴、めまいの自覚はなかった。その後徐々に右感音難聴が進行し、同年10月頃からははっきりしためまい発作はないが、歩行時の左偏倚、水泳時のターンがしにくくなるなどの平衡障害が出現した。眼球運動は正常で、明らかな眼振はなかった。右聴力は徐々に悪化し、2003年6月には右聴力110dB、左100dBとなった。2004年6月、右人工内耳手術を施行し聴取能は良好であったが、平衡障害が増悪し異常眼球運動が出現した(図1)。内耳3DMRIで蝸牛、前庭、半規管、前庭水管、内耳道などに異常なく、頭部MRI、MRAにて大脳、小脳、脳幹に異常はなかった。異常眼球運動は次第に頻度を増し、患者は指標を固定できなくなった。温度刺激検査は氷水20mlでは右20°/sec、左24°/secの眼振の解発を認め、前庭機能が残存していることが確認された。左耳にステロイドの鼓室内注入をおこなったところ、眼球運動が抑制され、それに伴いめまいも改善した。2007年6月、Western blot法による血清学的検査で内耳蛋白38kDa、42kDa、58kDaに対して陽性反応があり、内耳自己免疫病が疑われた。7月よりサイクロフォスファミド(CPA)、プレドニゾロンの併用療法を行ったが、平衡障害と眼球運動の改善はみられなかった。本症例はこの異常眼球運動のため固視できず、日常生活に非常な支障をきたすこと、両側性の障害であるが、右側の人工内耳側は現在の異常眼球運動には関与していないことから、左耳の前庭機能の変動が異常眼球運動の原因と考え、眼球運動の制御とそれに伴う体平衡障害の改善を目的として、2008年4月左内耳破壊術を施行した。術後、異常眼球運動は消失し、リハビリテーションを行い水泳、ランニング等も可能となった。術直後SVVの値は、64度まで偏位したが徐々に正常値に近づき、13°になった(図2)。しかし、術後1年半経過した2010年10月頃から再びめまい、異常眼球運動が出現するようになった。温度刺激検査では右刺激で眼振解発があり、右鼓室内にステロイドを注入するとめまい感消失効果があり、残存する右内耳機能の変動がめまいの原因と考えられた。2010年8月からプレドニゾロン60mgより漸減治療行ったところ、めまい症状、異常眼球運動も軽減したが、プレドニゾロン治療が終了すると再びめまい症状が出現するようになった。2011年3月からCPAを投与したが、症状の改善はなかった。再び8月からプレドニゾロン30mg漸減治療を開始したところ、症状は軽減しSVVの値も29°まで改善した。現在、プレドニゾロン少量を継続投与し経過観察中である。

[考察]

内耳自己免疫疾患は、1979年にMcCabeが原因不明の両側進行性感音難聴(Idiopathic bilateral sensorineural hearing loss、IBSNHL)の18例をステロイドとCPAで治療したのが最初の提唱である¹⁾。1980年代以降内耳免疫機構の基礎的研究が進展し、IBNHの原因が内耳自己免疫障害であることについて議論されるようになった²⁾³⁾⁴⁾。症例の約30%に全身性自己免疫疾患(Cogan's syndrome、潰瘍性大腸炎、リウマチなど)を合併し⁵⁾、70%

は内耳単独に発現するという。前庭障害は2/3の症例にあるが、両側前庭障害症状はまれである。診断法として通常の免疫血清検査や免疫組織学的な検査では非特異的な反応しか得られなかったが^{6) 7)}、Harris (1995)⁸⁾、Moschickitら (1994)⁹⁾はWestern blot法で牛内耳組織を抗原に用い、患者の血清と反応する68kDa抗原が内耳抗体の指標になると報告している。今回の症例は、ステロイドに反応は良好であったが免疫抑制剤ではまったく効果がなかった。38、42、58kDaで陽性反応が見られたが反応は弱かった。ステロイドを長期に使用していたために抗体産生が抑制されたことも考えられ、免疫抑制剤の効果がなかった可能性はある。内耳破壊術後、麻痺性眼振が一時的に出現したが、術前あった異常眼球運動は消失し、術後視覚、体性感覚を使った集中的なリハビリテーションによって、水泳競技、バスケットボールも可能となった。しかし、術後1年以上経過後に再び異常眼球運動が出現した。右温度刺激検査で眼振解発があり、右鼓室内ステロイド注入でめまい感消失効果があり、残存する右内耳機能の変動がめまいの原因と考えられた。すでに左内耳破壊を施行しており、右内耳破壊は施行不可能なためステロイド少量維持療法を続けている。今後めまいの悪化があれば、さらなる治療の工夫が必要となる。

[参考文献]

- 1) McCabe BF. : Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88: 585-9.
- 2) Matteson EL, Fabry DA, Strome SE, et al. : Autoimmune inner ear disease: diagnostic and therapeutic approaches in a multidisciplinary setting. *J Am Acad Audiol* 2003; 14: 225-30.
- 3) García Berrocal JR, Ramírez-Camacho R. : Immune response and immunopathology of the inner ear: an update. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 101-7.
- 4) Harris JP. : Autoimmunity of the inner ear. *Am J Otol* 1989; 10 :193-5.
- 5) Hughes GB, Kinney SE, Barna BP, et al. : Practical versus theoretical management of autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope*. 1984; 94:758-67.
- 6) Hirose K, Wener MH, Duckert LG. : Utility of laboratory testing in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1999; 109: 1749-54.
- 7) Arnold W, Pfaltz R, Altermatt HJ. : Evidence of serum antibodies against inner ear tissues in the blood of patients with certain sensorineural hearing disorders. *Acta Otolaryngol* 1985; 99: 437-44
- 8) Harris JP, Ryan AF. : Fundamental immune mechanisms of the brain and inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 112: 639-53.
- 9) Moscicki RA, San Martin JE, Quintero CH, et al : Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss: correlation with disease activity and response to corticosteroid treatment. *JAMA.* 1994; 272: 611-616.