

201231036A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(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24年度 総括・分担研究報告書

代表研究者 鈴木 衛

平成25(2013)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 | 23 |
| 2. 池園 哲郎 | 31 |
| 3. 伊藤 壽一 | 37 |
| 4. 柿木 章伸 | 42 |
| 5. 北原 糺 | 45 |
| 6. 肥塚 泉 | 49 |
| 7. 將積日出夫 | 52 |
| 8. 高橋 克昌 | 56 |
| 9. 工田 昌也 | 58 |
| 10. 武田 憲昭 | 61 |
| 11. 土井 勝美 | 66 |
| 12. 山下 裕司 | 72 |

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究報告

1. 2012年内リンパ水腫疾患疫学調査結果 87
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. バゾプレッシン投与によるメニエール病モデル 90
工田昌也、片桐佳明、平川勝洋(広島大)
3. マウス前庭器におけるアクアポリンの発現 93
工田昌也、片桐佳明、平川勝洋(広島大)
4. iPS細胞を用いた内耳再生治療 95
田浦晶子、大西弘恵、中川隆之、伊藤壽一(京都大)
5. Optical Coherence Tomography を用いた内リンパ水腫の検討 96
柿木章伸、田久保勇也、樫尾明憲、江上直也、坂本幸士、山下真司、山嵜達也(東京大)
6. 光コヒーレンストモグラフィ(OCT)を用いためまいの病態診断 98
坂本達則、十名洋介、伊藤壽一(京都大)
7. 塩酸セルトラリンが前庭神経系に与える影響 100
下郡博明、菅原一真、橋本 誠、広瀬敬信、山下裕司(山口大)
8. 難治性めまいに対する薬物療法のスクリーニング ―ゼブラフィッシュを用いて― 102
広瀬敬信、下郡博明、橋本誠、山下裕司(山口大)
9. ファイリングソフトを用いた眼振データベースの診断、評価への応用 106
橋本 誠^{1,2)}、池田卓生³⁾、藤井博則¹⁾、菅原一真¹⁾、下郡博明¹⁾、山下裕司^{1,2)}
(1)山口大、2)山口大学医学部附属病院 高次統合感覚器医療センター、
3)鼓ヶ浦こども医療福祉センター耳鼻咽喉科)
10. 前庭小脳領域 unipolar brush cell の無酸素無グルコース刺激に対する易感受性 107
高安幸弘、紫野正人、高橋克昌、近松一朗(群馬大)

| | |
|--|-----|
| 11. 感覚混乱による身体動揺制御中の大脳皮質応答の解析 —近赤外線分光法 (NIRS) による研究— | 110 |
| 高倉大匡 ¹⁾ 、將積日出夫 ¹⁾ 、西条寿夫 ²⁾ 、渡辺行雄 ¹⁾ 富山大1)、富山大学情動科学2) | |
| 12. 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) | 112 |
| 福岡久邦、西尾信哉、塚田景大、宇佐美真一(信州大) 小川 郁(慶応大) 渡辺行雄(富山大) 鈴木 衛(東京医大) | |
| 13. メニエール病非典型例(蝸牛型)に対する3T-MRIの検討 | 114 |
| 岩佐陽一郎、福岡久邦、吉村豪兼、塚田景大、工 穰、宇佐美真一(信州大) | |
| 14. メニエール病有酸素運動治療の最新治療成績 | 116 |
| 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) | |
| 15. メニエール病の難聴進行が示唆する内耳病態 | 123 |
| 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) | |
| 16. メニエール病に対する水分摂取療法(Hydration Therapy) | 130 |
| 長沼英明 ¹⁾ 、河原克雅 ²⁾ 、徳増厚二 ¹⁾ 、落合敦 ¹⁾ 、加納孝一 ¹⁾ 、中川貴仁 ¹⁾ 、細野浩史 ¹⁾ 、 岡本牧人 ¹⁾ 1)北里大、2)北里大学生理学 | |
| 17. 中学受験によるストレスが原因と考えられるメニエール病 | 135 |
| 落合 敦、長沼英明、徳増厚二、加納孝一、中川貴仁、細野浩史、岡本牧人(北里大) | |
| 18. 難治性メニエール病に対する鼓室チューブ留置術の検討 | 138 |
| 小川恭生、大塚康司、稲垣太郎、清水重敬、鈴木 衛(東京医大) | |
| 19. 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長期治療成績 | 141 |
| 將積日出夫、藤坂実千郎、高倉大匡、坪田雅仁、石田正幸、浅井正嗣、渡辺行雄 (富山大) | |

| | |
|---|-----|
| 20. メニエール病・遅発性内リンパ水腫症例の中耳加圧治療開始時点でのめまい発作 —メニエール病重症度の判定に関連して— 渡辺行雄、将積日出夫(富山大)、十二町真樹子(十二町クリニック) | 144 |
| 21. 難治性メニエール病に対する鼓室内注入療法の効果に関する検討 江上直也、柿木章伸、岩崎真一、山嵜達也(東京大) | 148 |
| 22. 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) | 150 |
| 23. 内リンパ嚢手術後のめまい発作抑制と前庭機能改善および内リンパ水腫改善 福嶋宗久(大阪労災)、宇野敦彦、今井貴夫、猪原秀典、北原 糺(大阪大)、 堀井 新(市立吹田) | 152 |
| 24. 内リンパ嚢手術後の内リンパ水腫の変化について 宇野敦彦、今井貴夫、鎌倉武史、堀井 新、大崎康宏、滝本泰光、西池季隆、 猪原秀典、北原 糺(大阪大) | 154 |
| 25. メニエール病難治例に対するパイリング治療の有効性 青木光広、水田啓介、伊藤八次(岐阜大学) | 155 |
| 26. 難治性メニエール病の治療効果と心理面評価 古川雅史(関西労災)、宇野敦彦、今井貴夫、猪原秀典、北原 糺(大阪大)、 福嶋宗久(大阪労災)、堀井 新(市立吹田) | 158 |
| 27. 治療法の組み合わせで評価したメニエール病重症度の変化 高橋克昌、高安幸弘、岡宮智史、近松一朗(群馬大) | 159 |
| 28. 両側メニエール病の難聴進行耳への対処 北原 糺、宇野敦彦、今井貴夫、猪原秀典(大阪大)、福嶋宗久(大阪労災)、 堀井 新(市立吹田) | 163 |
| 29. 一側メニエール病の両耳移行に関する検討 北原 糺、宇野敦彦、今井貴夫、猪原秀典(大阪大)、福嶋宗久(大阪労災)、 堀井 新(市立吹田) | 164 |

| | |
|---|-----|
| 30. 当科における難治性メニエール病の検討 | 166 |
| 勝部泰彰、小川恭生、岡吉洋平、稲垣太郎、大塚康司、鈴木 衛(東京医大) | |
| 31. 循環障害モデルにおける末梢前庭器の形態変化 | 168 |
| 稲垣太郎、鈴木 衛、大塚康司、矢富正徳、根岸美帆、小川恭生(東京医大) | |
| 32. 特発性難聴に伴う平衡機能障害の検討 | 174 |
| 中川貴仁、長沼英明、落合敦、加納孝一、細野浩史、徳増厚二、岡本牧人(北里大) | |
| 33. 予後不良の急性低音障害型感音難聴の症例 | 179 |
| 細野浩史、長沼英明、落合敦、中川貴仁、加納孝一、徳増厚二、岡本牧人(北里大) | |
| 34. video Head Impulse Test (vHIT) による半規管機能検査 | 183 |
| 新藤 晋、杉崎一樹、伊藤彰紀、柴崎 修、池園哲郎(埼玉医大) | |
| 35. 難治性のめまいと外リンパ瘻 | 186 |
| 池園哲郎、松田帆、新藤晋、杉崎一樹、伊藤彰紀、柴崎修、水野正浩 (埼玉医大、埼玉医大神経耳科) | |
| 36. ハント症候群の難治性めまいの発症機序：内耳道造影 MRI を用いた研究 | 190 |
| 武田憲昭、佐藤 豪、松田和徳(徳島大) | |
| 37. 振動による卵形囊耳石遊離実験 ―正常および内耳障害モデルでの検討― | 195 |
| 大塚康司、根岸美帆、鈴木 衛、稲垣太郎、矢富正徳、許斐氏元、近藤貴仁、 小川恭生(東京医大) | |
| 38. 良性発作性頭位めまい症の自発性眼振の検討 | 199 |
| 加納 孝一、長沼 英明、落合 敦、細野 浩史、中川 貴仁、徳増 厚二、 岡本 牧人(北里大) | |
| 39. 持続時間の長い方向交代性下向性眼振の病態の考察 | 201 |
| 今井貴夫、宇野敦彦、岡崎鈴代、鎌倉武史、滝本泰光、猪原秀典、北原紘(大阪大) | |
| 40. 内耳性他疾患に合併した BPPV 様症候例の検討 | 202 |
| 柴崎修、杉崎一樹、新藤晋、池園哲郎、水野正浩、伊藤彰紀 (埼玉医大、埼玉医大神経耳科) | |

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（將積）

平成 24 年度調査では有病率および罹患率は人口 10 万人対 74 人（本邦患者数推定 9 万 4 千人）および人口 10 万人対 9 人（本邦新規発症患者数推定 1 万 1 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。

2. メニエール病の動物モデルと発症メカニズムに関する基礎的研究（工田、宇佐美）

マウス内耳、特に前庭器でのすべてのアクアポリンの発現を免疫組織学的に明らかにした。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（VP）が大きく関与することが明らかになった。また、高度の内リンパ水腫の発現にはVPの増加に加えて内リンパ嚢の閉塞、機能不全などの吸収障害が必要であると考えられた。メニエール病非定型例（蝸牛型）にガドリニウム鼓室内投与後MRIを施行し、画像所見から内リンパ水腫の有無が評価できた。メニエール病患者に遺伝子の相関解析を行い、1次解析では5個のSNPsに患者群とコントロール群とで有意差を認めた。

3. メニエール病の機能評価に関する研究（伊藤、柿木、將積、池園、高橋正）

Optical coherence tomography(OCT)を用い、メニエール病モデルモルモットの蝸牛において内リンパ水腫を詳細に観察できた。内耳機能が障害されたマウスにおいても、内リンパ水腫および内耳奇形が in vivo OCT で描出できた。

メニエール病の初診時聴力を分析したところ、全音域障害の割合は罹病期間の対数に正比例して増加した。発症早期に急速に難聴が進行し、罹病 16 年を超えると急速に両側障害の割合が増加することが分かった。

4. メニエール病の治療に関する研究（山下、高橋正、長沼、柿木、青木、將積、鈴木、肥塚、北原、土井）

1) 基礎的研究

抗うつ薬である塩酸セルトラリンの慢性投与が前庭神経系に与える影響について検討した。塩酸セルトラリン慢性投与は、海馬においてBDNF mRNAを増加させたが、前庭神経節、前庭神経核ではBDNF mRNA量に変化はなかった。ネオマイシン有毛細胞障害モデルを用いて、有毛細胞保護効果候補薬物のスクリーニングを施行した。その結果、ケルセチンを同定することができ、側線器有毛細胞障害は主に抗酸化作用によって保護されたと考えた。

2) 臨床的研究

・有酸素運動をメニエール病例に施行し、1か月後にめまいの著明な改善を認めた。また、聴力も28.6%で改善した。水分摂取療法も有意にめまいを抑制した。鼓室チューブ挿入療法は42%で改善、29%で軽度改善の効果で、後遺障害が少なく、鼓室内ゲンタマイシン（GM）投与施行の前段階の治療として試みる価値がある。従来の生活指導、薬物療法、鼓室内チューブ挿入など個々の治療をバイリングすることがめまい発作の抑制に有効であった。

・難治性メニエール病に対しデキサメサゾン（DEX）及びGM鼓室内注入療法を施行し、DEXでは66.7%、GMでは全例にめまい発作の抑制効果が認められた。

・欧米で使用されるMeniett[®]と本邦における鼓膜マッサージ機の長期成績では、治療開始後24ヶ月間のめまい治療効果は同等であった。

・精神疾患を合併しないメニエール病例は精神疾患を合併するものに比して内リンパ嚢手術後の予後が有意に良好であった。内リンパ嚢手術後に内リンパ水腫が回復して症状も改善した所見がMRIで認められた。術後2年以上を経た症例のめまい成績と神経耳科学的検査所見の相関について検討した。術後のめまい抑制と温度刺激検査最大緩徐相速度の改善、グリセロールテスト陰性化、聴力改善は相関しないが、聴力維持とは相関があった。また、水腫が残っていてもめまいが完全抑制されている例があり、手術によるめまいの抑制効果は水腫改善の結果だけでないことが示された。

5. メニエール病の難治化に関する研究（北原、將積、高橋克）

・難治性メニエール病一側例を、対側耳に無症候性内リンパ水腫が存在するか否かに分け、内リンパ嚢手術が将来的な両側メニエール病への移行を予防できるかを検討した。手術群は、対側に

無症候性内リンパ水腫がある場合は両側化を抑制する効果があった。治療後2年以上経過観察したメニエール病におけるめまい発作完全抑制率は、内リンパ嚢手術群 89.6%、非手術群 64.7% で有意差はなかったが、聴力については手術群の方で良好な聴力悪化防止成績が得られた。

・中耳加圧療法によるメニエール病の治療効果判定について、1か月単位で平均めまい発作回数を経時的に観察することがめまい発作群発化終息の指標になる可能性が示唆された。

・疲労マーカーとしての唾液中のヘルペスウイルス DNA を定量し、メニエール病難治例のうち身体ストレスが多い症例に増加していることが明らかになった。

6. 難治性前庭障害の病態と治療に関する研究 (伊藤、鈴木、高橋克、長沼、將積、武田、池園)

1) 基礎的研究

・内耳再生への新規治療法を確立するために、iPS 細胞を用いて内耳有毛細胞の再生を試みた。上皮系へ分化させたマウス iPS 細胞とマウス前庭組織との共培養を行ったところ、間葉組織の存在下で iPS 細胞から有毛細胞様細胞への分化誘導が可能であった。哺乳類の内耳組織にも分化誘導因子が含まれていることが判明した。

・末梢循環障害による前庭障害モデルで、半規管感覚細胞の障害は速やかに起こり、ついでクプラが変化することが判明した。クプラの代謝に感覚上皮の関与が大きいことが推察された。

・前庭小脳は前庭神経核の興奮性を制御するが、一過性脳虚血により小脳プルキンエ細胞の自発性興奮性シナプス後電流が増加した。NMDA 型グルタミン酸受容体を介した脱分極が顆粒細胞、さらにプルキンエ細胞の興奮性入力を増加させたと考えられ、難治性のふらつきの原因となることが推察された。

・外リンパのタンパク解析からめまいを主訴とする外リンパ瘻の存在が証明された。

2) 臨床的研究

・臨床統計から糖尿病、慢性関節リウマチ、高血圧などの基礎疾患が内耳循環障害の悪化に寄与する可能性が示唆された。

・EquiTest®実施中の姿勢制御に関わる大脳皮質活動を近赤外線分光法 (NIRS) で記録した。直立姿勢維持中に体性感覚および視覚入力の両者が減弱すると、体平衡を調節するための前庭覚関連大脳皮質が賦活化することが明らかになった。

・造影 MRI を用いてハント症候群例の内耳道内の上・下前庭神経と蝸牛神経の造影効果を検討した。めまい、温度刺激検査 CP と上前庭神経の造影に有意な関連があり、ハント症候群のめまいは主に上前庭神経炎によるものと考えられた。

・後半規管型 BPPV に自発性眼振を認める例があり、内耳障害が存在する可能性が示唆された。BPPV の治療は、基礎に存在する内耳障害を改善させることが重要で、再発予防にもなると考えられた。

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 | 大阪大学 | 准教授 |
| 肥塚 泉 | 聖マリアンナ 医科大学 | 教授 |
| 將積日出夫 | 富山大学 | 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 |
| 渡辺行雄 | 富山大学名誉教授 | |

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、班員施設を対象にして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ない、疫学的・臨床的特徴の推移を検討する。

B. 研究方法

定点観測的に2種類の疫学調査を継続調査した。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に調査し、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ける新規発症患者の性別、両側化、発症時年齢を検討した。

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74.0人、罹患率は8.5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77.0人、13.3人と推定された。班員施設調査では、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才代～60才代と幅広く分布し、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。

D. E. 考察と結論

糸魚川市調査による有病率は平成3年の4.2倍、平成13年調査の1.9倍であり、増加傾向にあった。罹患率は平成3年の2.5倍、平成13年調査の1.5倍であり、増加傾向にあった。

佐渡市調査でも増加傾向が見られた。班員施設調査による新規発症患者の特徴は、女性患者の優位性、両側化率は全体の2割弱、高齢者は3割であった。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年以降の過去の調査結果と類似していた。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と推定された。

平成24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74.0人、8.5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94,320人、新規患者数は10,834人と推定された。

II. メニエール病の動物モデルと発症メカニズムに関する基礎的研究（柿木、工田、宇佐美）

A. 研究目的

1) 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、基礎的研究としてすべてのアクアポリン(AQP)の前庭器での局在を免疫組織学的に明らかにするとともに、メニエール病の発症機序の解明と新しいモデル動物を開発する。

2) メニエール病の関連遺伝子、遺伝子多型について解析し、病態解明と治療法開発に役立てる。

B. 研究方法

1) マウス側頭骨AQP0-12、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。動物は3群に分け、group 1はCBA/Jマウスにバズプレッシン(VP)50 μ g/kg(体重)を1日1回、5日間連日皮下投与、group 2はCBA/JマウスにVP50 μ g/kgを1日1回、14日間連日皮下投与、group 3はICRマウスにVP50 μ g/kgを1日1回、14日間連日皮下

投与した。通常の方法で切片を作製し、光学顕微鏡にて観察した。

2) メニエール病患者 180 名 (1 次解析 96 例、2 次解析 84 例) を対象に、メニエール病関連遺伝子を中心に相関解析を行った。1 次解析にて、疾患と関連が示唆された遺伝子多型については 2 次解析 (2 段階絞り込み) にて再評価した。

C. 研究結果

1) AQP0-12 のすべてが前庭器のいずれかの部位に発現していた。半規管、球形囊、卵形囊の感覚細胞には V2R、AQP0-3, 5, 9-12、が発現し、AQP2, 11 は cuticular plate に強く認められた。内リンパ囊では上皮細胞に V2R、AQP0, 2, 3, 4, 6-12、基底膜に AQP1, 6, 8, 9 の発現が認められた。

VP の 5 日間連続皮下投与を行なった CBA/J マウスでは蝸牛に軽度から中等度の内リンパ水腫の発現を認めた。卵形囊、球形囊では内リンパ水腫はほとんど認められなかったが、半規管では内リンパ腔の拡大が認められた。VP の 14 日間連続投与を行なった CBA/J マウスでは蝸牛、前庭、内リンパ囊、いずれも 5 日間投与と動物との比較で差はなく、VP の 14 日連続投与を行なった ICR マウスでは蝸牛に中等度の内リンパ水腫を認め、CBA/J マウスよりも有意に内リンパ水腫が強く、内リンパ囊の内リンパ腔は拡大していた。

2) 一次解析では 5 個の SNPs にメニエール病患者群とコントロール群との間での有意差を認めた。

D. E. 考察と結論

1) 卵形囊、球形囊、半規管、内リンパ囊で AQP0-12、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。

VP は単独でも内リンパ水腫を形成し、実際のメニエール病の患者でも血中 VP 濃度が上昇していることはよく知られている。しかしながら VP により形成された内リンパ水腫は比較的小さく、内リンパ管閉塞モデルで認められるような高度の内リンパ水腫は形成されなかった。今回、VP の投与期間を延長したモデルを作成したが、内リンパ水腫の程度が増大することはなく、高度の内リンパ水腫の発現には VP の増加だけでは不十分で内リンパ囊の閉塞、機能不全などの吸収障害が必要であると考えられた。有色動物に比較してアルビノ動物では内リンパ水腫の発現が強かった。内耳でのメラニンがフリーラジカルによる障害を軽減するとされている。VP による内リンパ水腫の形成にもメラニンが保護的に働くことが考えられた。

2) 今回使用したサンプルは 180 症例、また対象とした SNP の数も少なく、あくまでも予備解析の域を出ない。今後、解析対象人数を増し解析対象遺伝子を増やすことによって、メニエール病発症に関与する遺伝子の同定が可能になろう。

III. メニエール病の機能評価に関する研究 (伊藤、柿木、將積、池園、高橋正)

A. 研究目的

1) 基礎的研究

光コヒーレンストモグラフィー (OCT) は、赤外光が組織透過性を持つことを利用して非侵襲的に断層像を得る方法である。OCT による内耳病態診断法を開発し、病態に応じた内耳治療の開発を促進する。

2) 臨床的研究

メニエール病非定型例 (蝸牛型) の MRI 画像所見から内リンパ水腫の有無を評価する。また、内リンパ水腫の特徴や割合、その他の臨床所見との関連を検索する。

B. 研究方法

1) 基礎的研究

Pendred 症候群のモデルマウスである *Slc26a4* ノックアウトマウスを用いた。生後 1 1 週の子仔において、聴性脳幹反応 (ABR) と行動評価による前庭機能評価 (Trunk curl test) を行った。続いて、全身麻酔下に内耳骨包を保ったままで蝸牛軸に平行な断面で OCT 撮影を行った。直後に内耳の切片を作成し H&E 染色を行った。また、CBA マウス (7 ヶ月齢) の内耳を摘出し、10% EDTA で 1 週間脱灰した。半規管切断部から炭酸カルシウム顆粒を挿入して BPPV の模擬モデルとし、半規管の OCT 撮影を行った。

実験的メニエール病モデルモルモットを作成し、摘出蝸牛をホルマリンで固定後 EDTA で脱灰して OCT で観察した。

2) 臨床的研究

メニエール病非定型例 (蝸牛型) にガドリニウム鼓室内投与後 MRI を施行し、画像所見から内リンパ水腫の有無を評価した。

メニエール病の罹病期間別に、正常聴力 (全音域 ≤ 20 dB)、低音障害 (30 dB \leq 中低音域)、高音障害 (40 dB \leq 高音域)、全音域障害 (40 dB \leq 全音域) の割合を調べた。

C. 研究結果

1) 基礎的研究

OCT により野生型 (WT) マウスの内耳において、蝸牛回転、ライスネル膜、基板などが明瞭に描出され、中央階が明瞭に同定できることがわかった。組織切片で高度な内リンパ水腫と蝸牛回転の減少、コルチ器の変性 (有

毛細胞の変性)が見られ、OCTで高度な内リンパ水腫、蝸牛回転の減少が確認できた。OCT画像で、模擬耳石として挿入した炭酸カルシウム顆粒を半規管内に確認することができた。

2) 臨床的研究

メニエール病非定型例(蝸牛型)4症例(66.7%)に蝸牛における内リンパ水腫像を認めた。水腫を認めない症例では発作の頻度は日単位で、悪化の確認回数も1回のみであった。

メニエール病の罹病期間との関係では、理正常聴力+低音障害の割合はほぼ直線的に減少し、全音域障害の割合も直線的に増加した。

D. E. 考察と結論

1) 基礎的研究

in vivoでもOCTによる内耳断層画像が得られることが示された。これによって、薬物投与の効果などのダイナミックな変化をOCTで捕らえる研究が加速すると思われる。また、蝸牛だけでなく、工夫すれば前庭系も描出できることがわかった。

蝸牛を脱灰することにより内リンパ水腫を鮮明に描出することができた。一般的に行われている組織標本作成に要する過程を大幅に短縮しており、アーチファクトを最小限に抑えることができた。このことは、内リンパ水腫の程度を計測するうえできわめて重要で、より正確に内リンパ水腫を評価できる。パラフィンに包埋することなく観察できるので、観察後すぐに分子生物学的手法を用いた研究に使用できることも大きな利点である。

模擬耳石がOCTで認められたことから、画像診断が困難であったBPPVが画像で評価できる可能性がある。

2) 臨床的研究

3T-MRIを用いることで内リンパ水腫が関係する“真の”メニエール病非定型例患者を診断できることが示された。メニエール病非定型例(蝸牛型)を疑う症例については定期的な聴力検査を行い、確実な聴力低下をとらえていくことが診断上重要になる。

進行性難聴の割合が罹病期間に依存して早期に急速に増加することから、メニエール病には一旦発症すると自律的に進行する要因があるといえる。発症早期には自然治癒力で改善するが、ストレスが長く続くとストレスに脆弱となり、内耳の恒常性低下により病態が自律的に進行すると考えた。

IV. メニエール病の治療に関する研究(山下、高橋正、長沼、柿木、青木、將積、鈴木、肥塚、北原、土井)

A. 研究目的

1) 基礎的研究

抗うつ薬である塩酸セルトラリンの慢性投与が前庭神経系に与える影響を検討する。ネオマイシン有毛細胞障害モデルを用いて、有毛細胞保護効果候補薬物をスクリーニングする。また、スクリーニングされた薬物の保護機構を検討する

2) 臨床的研究

・有酸素運動、水分摂取療法、鼓室チューブ挿入療法、パイリング法の有効性を調べ、難治性メニエール病の治療アルゴリズムを確立する。

・難治性メニエール病例にステロイド(DEX)鼓室内注入療法およびゲンタマイシン(GM)鼓室内注入療法を行い、その効果と治療アルゴリズムを検討する。

・鼓膜マッサージ機を使用する中耳加圧治療とMeniett®とによる治療の長期成績を比較検討する。

・内リンパ嚢手術群と非手術群における成績を長期観察し、成績の差異を比較する。また、内リンパ水腫推定検査としてグリセロールテスト、蝸電図に加えて内耳造影MRIを行い、内リンパ嚢手術のめまい抑制機序を解明する。

B. 研究方法

1) 基礎的研究

塩酸セルトラリンを含んだ特殊飼料を作成し、4 mg/匹/日で30日間モルモットを飼育した後、海馬、前庭神経核、前庭神経節を摘出、mRNAを抽出した。RT-PCRでBDNF mRNAを検出し、内部コントロールとの発色強度比で定量化した。

48穴プレートにゼブラフィッシュを10匹入れ、1, 10, 100, 1000 μM濃度の保護候補薬物を投与し有毛細胞残存率を評価した。酸化ストレスをコントロール群、ネオマイシン群、ケルセチン+ネオマイシン投与群で比較した。

2) 臨床的研究

・メニエール病にストレス対策と有酸素運動を指導した。水分摂取療法としては35ml/Kg/dayの水分摂取を行った。

難治性メニエール病各実例13例、遅発性内リンパ水腫1例に鼓室チューブ留置術を施行した。治療法を段階的に積み重ねるパイリング法を行った。

・メニエール病21例(男性11例、女性10例;年齢20-81歳)にDEXの鼓室内注入療法を施行した。そのうち5名の無効例も含めた7例(男性2例、女性5例;年齢40-75歳)にはGM鼓室内注入療法を施行した。

・メニエール病14例にMeniett®を、10例に鼓膜マッサージを行い、めまいと聴力を治療前6ヵ月、治療後12~18ヵ月、治療後19~24ヵ月

で比較した。

・難治性メニエール病の精神心理状態を Cornell Medical Index (CMI) および Self-rating Depression Scale (SDS) を用いて評価し、めまい平衡医学会、AAOHNS の治療効果判定基準を参考にして、内リンパ嚢手術の術後2年、7年を対照群と比較検討した。水腫推定検査として、従来のグリセロールテスト、蝸電図、さらに内耳造影MRIを内リンパ嚢手術前後に施行した。

C. 研究結果

1) 基礎的研究

塩酸セルトラリン慢性投与の有無にかかわらず、海馬、前庭神経核、前庭神経節すべてに、BDNF mRNA を認めた。海馬においては、塩酸セルトラリン慢性投与群は非投与群に比べてBDNF mRNA の有意な増加を認めた。

ケルセチン+ネオマイシン投与群ではネオマイシン投与群に比べ、有意に有毛細胞が保護されていた。

2) 臨床的研究

・有酸素運動の実践で、めまいは1ヶ月後には著明に改善した。「消失」と「ほとんどない」の合計は、男性で91.9%、女性で88%であった。聴力の成績は、改善28.6%、不変60.3%、悪化11.1%であった。水分摂取療法は、従来の治療法に比して有意にめまいを抑制した。聴力も従来の治療法に比して有意に改善した。鼓室チューブ留置後のめまいの改善は43%、軽度改善は29%、不変14%であった。パイリング法によって全例においてめまい発作が抑制された。

・DEX鼓室内注入療法を施行した21例中14例において、めまい症状の消失あるいは改善が認められ、改善率は66.7%であった。GM鼓室内注入療法では全例でめまい発作は抑制できた。

・Meniett[®]、鼓膜マッサージ機両治療器とも治療後13ヶ月~18ヶ月および治療後19ヶ月~24ヶ月のめまい発作回数は使用前に比べて有意に減少していた。

・精神疾患を合併しないメニエール病は精神疾患を合併する例に比して有意に内リンパ嚢手術後の予後が良好であった。

水腫推定検査からは、術後のめまい抑制効果と最大緩徐相速度の改善、グリセロールテスト陰性化、聴力改善は相関しないことがわかった。

内耳造影MRI検査からは、術前は全例で蝸牛水腫・前庭水腫ともに陽性で、術後に2例は蝸牛・前庭水腫ともに陰性化、1例は蝸牛水腫が陰性化していた。残りの3例は水腫陽性のままであった。術後6-12ヶ月のめまい発作は、全例で抑制されていたが、水腫の改善のみられ

た3例ではいずれも完全抑制されていた。

D. E. 考察と結論

1) 基礎的研究

ヒトに用いることが可能な量の塩酸セルトラリン慢性投与でもモルモットの海馬領域ではBDNF mRNAが増加することがわかった。慢性投与で前庭障害時のBDNF mRNA量を増加させ、めまいの治療に応用できる可能性が考えられた。

ゼブラフィッシュ側線器有毛細胞障害モデルを用いてスクリーニングを行い、ケルセチン等を同定することができた。また、ネオマイシンによる側線器有毛細胞障害は、主に酸化ストレスによるものであり、抗酸化作用によって有毛細胞が保護されたと考えた。今回のスクリーニング実験を行うと、1ヶ月で数種類スクリーニングできることから、抗めまい薬の組み合わせを同定するには、大変有用といえる。

2) 臨床的研究

・メニエール病は多忙、我慢、奉仕など心労が原因で発症するストレス病である。ストレス対策、有酸素運動を発症早期に実践すれば、治癒・改善の可能性がきわめて高い。有酸素運動の効果は循環改善と代謝促進による自然治癒力の向上によると考えられた。水分摂取療法後のめまい、聴力の長期治療成績は、従来の治療法に比して有意に良かった。高浸透圧脱水と反対の刺激を加えることが、内耳循環を改善させ有効に作用したと考えられる。つまり、十分な水分摂取は循環血漿量を増加させるきっかけを作り、内耳循環を改善させ、内因性AVPの分泌を抑制し、AVPV2Rの機能過剰状態を正常化させるものと推定した。

鼓室チューブ留置の内リンパ水腫軽減のメカニズムとして、中耳腔の陽圧が内外リンパ腔圧を減じて水腫の進展を遅らせること、中耳腔の酸素分圧上昇が内耳の酸素分圧も上昇させ血管条を活性化させることなどが推定されている。今回の効果は過去の報告例と比較しても同等であった。

苓桂朮甘湯は、水分の吸収障害による胃内の溜飲、循環不良による組織の水分貯留病態に適応がある。また、交感神経の活動性を抑制し、血管平滑筋を収縮して末梢血管抵抗を増加させ、過剰となった循環血液量を減少させる結果、体内に貯留した水を排泄する。以上の結果、メニエール病の病態改善に働いたものと考えられる。これに他の治療を加えることで効果を上げることが可能となった。

・DEX鼓室内注入療法は比較的聴力が保たれており、難聴の進行を防ぎたい場合や両側例もしくはGM鼓室内注入療法の前段階の治療とし

て行う価値がある。GM鼓室内注入療法は一側性、中等度以上の一側前庭障害を有する例、高齢者、DEX鼓室内注入療法無効例などに適応があると考えられた。

- ・鼓膜マッサージ機は鼓膜換気チューブの挿入が不要であり、治療を即座に開始することができるなどの利点がある。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には同等の治療効果があることが明らかになった。
- ・メニエール病が精神疾患を伴う場合、精神疾患治療を行うことは、手術治療を行う場合でも予後を改善させるために必要と考えられた。手術によるめまいの抑制効果は水腫改善の結果だけではないと思われる。水腫の改善が手術による直接の結果か否か、今後症例の蓄積によって明らかにする必要がある。

V. メニエール病の難治化に関する研究（北原、將積、高橋克）

A. 研究目的

- ・メニエール病の両側移行を防ぐ治療法を開発するため、内リンパ嚢手術群および対照群を長期経過観察する。
- ・メニエール病のめまい治療効果判定にこれまで用いられてきためまい係数は中・長期的な治療評価には適しているが、難治性内リンパ水腫疾患のめまい発作群発化の終息時期の判定には使用できない。そこで発作終息のための新たな指標として1月単位の平均めまい発作回数を検討する。
- ・身体ストレスを抱えるメニエール病症例における唾液中ヘルペスウイルスDNAを検出する。

B. 研究方法

- ・難治性両側メニエール病を内リンパ嚢手術群と非手術群に群分けし、めまい平衡医学会、AAOHNSの治療効果判定基準を参考にして、内リンパ嚢手術の術後2年を対照群と比較検討した。
- ・メニエール病症例毎に治療前後の1月単位の平均めまい発作回数を算出、推移を観察した。
- ・メニエール病確実例患者から唾液を採取した。QIAamp Virus spin kit (Quiagen社)で唾液に含まれるウイルスDNAを精製した。副産物のピロリン酸Mg塩による濁度から増幅産物の定量曲線を作成した。濁度0.1を越える反応が得られた時にヘルペスウイルス7が検出されたと判定した。

C. 研究結果

- ・手術群は非手術群に比して、対側に無症候性内リンパ水腫を有する一側メニエール病の両側移行を抑制する傾向を示した。両側メニ

エール病のめまい発作完全抑制率は、手術群は67例中60例89.6%、非手術群は34例中22例64.7%であったが、悪聴耳、良聴耳いずれに関しても、有意差を持って手術群の方が良好な聴力悪化防止成績が得られた。

- ・治療開始月から月平均めまい発作回数を算出、治療前後で経時的に観察することは、めまいの群発化終息時期を判断するうえで有用で、中耳加圧治療後過半数の症例で3ヶ月以内に終息していると評価できた。

・唾液中のヘルペスウイルスは精神ストレスが少ないと判断された3症例のみに検出された。いずれも働き盛りの男性で、仕事が忙しく身体的に疲労していた。

D. E. 考察と結論

- ・手術群は非手術群に比して、対側に無症候性内リンパ水腫を有する一側メニエール病の両側移行を抑制する傾向を示した。対側耳に関する感度の良い水腫検査の確立と水腫発生・メニエール病発症を効果的に予防する治療法の開発が重要である。聴力悪化防止に関しては、悪聴耳のみならず良聴耳に対する手術効果に有意差を認めた。後発良聴耳が良聴耳のうちに手術を行うことも、一考に値すると考えられた。
- ・1月単位の平均めまい発作回数を経時的に評価することは、新たな治療効果判定に役立つ可能性がある。
- ・精神的ストレスがなくともメニエール病を発症している症例では、身体疲労がストレスになっている可能性があり、身体ストレスの定量に、唾液中のヘルペスウイルスDNAが有用である。疲労度、身体ストレスの定量はメニエール病の診断や発症予測、また治療効果判定にも応用できる可能性がある。

VI. 難治性前庭障害の病態と治療に関する研究（伊藤、鈴木、高橋克、長沼、將積、武田、池園）

A. 研究目的

1) 基礎的研究

- ・内耳障害治療として有毛細胞の再生が急務となっている。本研究では、内耳再生への新規治療法を確立するために、iPS (induced pluripotent stem cell) 細胞を用いて内耳有毛細胞の再生を試みた。iPS細胞から有毛細胞への分化はすでに大島らによって報告されているが、哺乳類の内耳組織でも分化誘導が可能かを検討する。
- ・前庭小脳Unipolar brush cell (UBC)の一過性虚血に対する反応を記録し、難治性めまい症状の原因となるかを検討する。
- ・前庭機能障害の体平衡障害回復期における

中枢性代償に高次機能がどのように関与しているかは明らかでない。直立姿勢保持中の大脳皮質活動が測定できる近赤外線分光法 (NIRS) を用い、動的姿勢制御中の大脳皮質活動を研究する。

・難聴を伴わず、めまいを主訴とする外リンパ瘻症例を Cochlin tomo protein(CTP)を中心に詳細に検討する。

2) 臨床的研究

・内耳性疾患の経過中に、BPPV と同様の症状・所見を呈する例が少なくない。内耳性疾患の経過中に BPPV 様症候を呈した症例の臨床像を明らかにする。

・video Head impulse test (vHIT) の有用性を検討する。

・ハント症候群のめまいと難聴の発症機序を明らかにする目的で、造影MRI画像で顔面神経、上前庭神経、下前庭神経、蝸牛神経を分離して同定し、それぞれの造影効果を検討する。

・モデル動物を用いて前庭循環障害の病態を検索する。低音障害型感音難聴と特発性難聴の病態を臨床像から検討する。

・BPPVにおける内耳障害の有無がBPPVの治療法と再発予防に及ぼす影響を検索する。

B. 研究方法

1) 基礎的研究

・マウスiPS細胞:山中研究室から供与された256H18 (Oct3/4, Sox2,Klf4)を用いた。大島らの方法を参考にして、まずD/S/I方法によりiPSを未分化な状態から外胚葉系に分化誘導させた。さらに、bFGFを用いて内耳前駆細胞方向へと分化させた。生後2日齢のマウスの卵形嚢を採取し、iPS細胞と共培養した。またthermolysinにて上皮組織を除去し、間葉系組織のみのものとも共培養を行った。結果はMyo7Aおよびphalloidinにて免疫組織染色を行い、組織学的に評価した。

・ラット前庭小脳矢状断のスライス標本作製し、顆粒細胞(GC)およびUBCに $\sim 5M\Omega$ のガラス管電極を押し当て、patch-clamp法による測定を行った。一過性の虚血負荷は、細胞外液を酸素なし(N₂+CO₂ガス)、グルコースなしの状態に置換したOxygen-Glucose Deprivation (OGD)を用いて栄養源を除去した灌流液を流すことで作成した。グルタミン酸受容体拮抗薬やNMDA型グルタミン酸受容体拮抗薬、AMPA型グルタミン酸受容体拮抗薬をOGD刺激の途中で投与してニューロンの反応を調べた。

・刺激装置としてNeuroCom社製 EquiTest[®]を用いた。刺激方法は、動的体平衡検査(Sensory Organization Test、SOT)を用いた。SOT1から6までの6条件で大脳皮質血流を測定した。

・ウェスタンブロット法でCTPを検査する。(株)免疫生物研究所 IBL と共同開発した高感度エライザを用いる。検討対象はH21.4.1~H24.10.11の729検体である。

2) 臨床的研究

・突発性難聴、メニエール病および前庭神経炎と診断された症例のうち、発症早期の経過中に頭位誘発性めまいと同時に方向交代性眼振を認めた症例について検討した。

・めまい患者にlateral方向へのhead impulseを加えた際のVORを、vHITを用いて記録した。

・ハント症候群14例に、MRIはGd造影MRI(1.5T)を1mmスライスで撮影し、内耳道の長軸方向に垂直な画像を再構築した。上・下前庭神経、蝸牛神経の造影効果を評価した。

・急性低音障害型感音難聴が長期経過する間に高度の難聴に進行する症例の臨床像を検討した。特発性難聴で平衡障害を伴った14症例を対象に、年齢・性別等の傾向、めまいの性状、平衡機能検査所見の特徴について検討した。

・自発性眼振のある後半規管型BPPV症例について下記の4項目について検討した。①BPPVの患側と自発性眼振の患側の一致。②BPPVの患側と聴力低下側の一致。③BPPVの患側聴力と健側聴力との比較。④自発性眼振の患側聴力と健側聴力との比較。自発性眼振のないBPPV症例は、下記の2項目について検討した。①BPPVの患側と聴力低下側の一致。②BPPV症例の患側聴力と健側聴力との比較。

C. 研究結果

1) 基礎的研究

・卵形嚢組織との共培養により、Myo7A陽性でしかもDsRed陽性のiPS細胞が観察された。上皮組織を除去し、間葉系組織のみと共培養した群では、Myo7A陽性でしかもDsRed陽性の二重陽性のiPS細胞集塊が見られ、そのclusterの中央に感覚毛様構造が認められた。

・OGD刺激を行うと、すべてのUBCにおいて一過性の自発発火の上昇が確認された。一方、GCでは、一部の細胞でOGD刺激による軽度の自発発火が観察された。OGD刺激によるUBC自発発火の増加は、NMDA型グルタミン酸受容体拮抗薬

で抑制され、AMPA型グルタミン酸受容体拮抗薬では抑制されなかった。

・SOT5 および 6 では SOT1~4 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。

・外リンパ瘻疑い例の約 2 割程度が CTP 陽性で、めまいのみを主訴とする症例の存在が証明された。

2) 臨床的研究

・方向交代性眼振出現時に BPPV 例と同様に激しいめまい感を生じた症例は 8 例認められた。内耳性疾患に合併した BPPV 様症候の例では、他の BPPV 例に比較し治癒期間が長く、眼振消失までに長期間を要した。

・健常者群において、catch up saccade は全例とも認められなかった。VORgain は 2 例でそれぞれ 0.73、0.78 と軽度低下（正常 0.80 以上）した。めまい患者群では 9 例中 7 例で VORgain が低下した。Catch up saccade も 9 例中 7 例で認められた。

・めまいを伴うハント症候群 12 例において、全例で温度眼振検査で CP を認め、造影 MRI では 11 例で上前庭神経に造影効果を認めた。ハント症候群のめまいは主に上前庭神経炎によるものと考えられた。難聴を伴うハント症候群患者 10 例中、蝸牛神経に造影効果を認めた 3 例では聴力は改善しなかった。以上からハント症候群の難聴は蝸牛神経炎によるものと考えられた。

・急性低音障害型感音難聴の年齢範囲は 34~73 歳（平均 51.6 歳）で、糖尿病・高血圧の基礎疾患を持つ症例が多かった。特発性難聴の聴力の悪化様式はメニエール病に類似していた。

・自発性眼振を認めた後半規管型 BPPV 例は、46 例中 14 例、約 30% で、患側と自発性眼振の患側が一致したのは 14 例中 9 例、約 64% であった。BPPV の患側と聴力低下側の患側が一致したのは 11 例中 6 例、約 55% であった。

D. E. 考察と結論

1) 基礎的研究

・哺乳類の組織を用いて iPS 細胞から有毛細胞様細胞を分化誘導することが可能であった。間葉組織に有毛細胞分化誘導因子が含まれている可能性が高く、今後さらなる検討が必要である。

・OGD による一過性虚血により、NMDA 型グルタ

ミン酸受容体を介した持続的な脱分極が生じ、UBC の自発発火の上昇をもたらしたと考えられた。前庭小脳に特異的であり、虚血に対する脆弱性のメカニズムとして重要と考える。

・SOT5 および 6 では、視覚・前庭覚・体性感覚の 3 つの入力情報のうち 2 が減弱するため、3 つの感覚入力にミスマッチが引き起こされ、強い身体動揺が生ずる。姿勢保持に必要な 3 つの感覚情報のうち 2 つが消失または減弱した際には、残った感覚への依存が高まり、関連する大脳皮質の活動が賦活化される可能性が示唆された。

・客観的な判定が可能となるエライザ法が開発され、めまいを主訴とする外リンパ瘻の存在が改めて明らかにされた。

2) 臨床的研究

・内耳性他疾患に合併した BPPV 様症候例の一部は頭位治療に抵抗し、減衰傾向が少なく、他の BPPV 例とは異なる要因が関与する可能性がある。

・VOR gain の定量化や catch up saccade のグラフ化やビデオ記録が同時に可能となった。目視できる overt catch up saccade だけでなく、目視できない covert catch up saccade も存在すること、さらに両者が合併したタイプも存在することなど、vHIT による新たな知見が得られた。vHIT を用いた半規管機能検査は新たな半規管機能検査として有用である。

・めまい、CP と上前庭神経の造影に有意な関連を認めたことから、ハント症候群のめまいは主に上前庭神経炎によるものと考えられた。顔面神経の膝神経節に潜伏感染した VZV が再活性化して発症するが、VZV がこの吻合を介して顔面神経から上前庭神経に感染した結果、上前庭神経炎が引き起こされ、めまいが発症すると考えた。ハント症候群患者の難治性感音難聴と蝸牛神経の造影に密接な関連があることから、ハント症候群の難治性感音難聴は蝸牛神経炎によるものと考えられた。下前庭神経と蝸牛神経の間には Oort's anastomosis があり、この吻合を介して VZV が感染し、蝸牛神経炎を引き起こすと推定した。

・急性低音障害型感音難聴例に内耳循環を障害する基礎疾患が存在する場合、高度の聴力低下を示す可能性が考えられた。経過中に悪化することを念頭に置き、経過観察すべきである。特発性難聴において、難聴を自覚してからめまいを自覚するまでの期間が短い症例

で前庭機能低下が強い傾向があった。原因としては、めまい出現までの期間が短いほうが、1) 前庭の代償が働きにくいこと、2) 内耳の環境を整える膜タンパクやチャンネル等の障害がより強いこと、などが推定された。

・BPPV の治療にあたって、背景にある内耳障害を改善させることが BPPV の根治、再発予防に重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Suzuki M: Basic and clinical approach to BPPV based on model experiment results. SPIO Publish. Co. 2012
- ・ 清水重敬、鈴木 衛：手術治療が必要なめまい。知りたいめまい、知っておきたい薬物治療。肥塚泉 編 (全日本病院出版会) 2012, 27-31
- ・ 小川恭生、鈴木 衛：難治性の良性発作性頭位めまい症の外科的治療。めまいを見分ける治療する。ENT 臨床フロンティア。内藤泰 編(中山書店) 2012, 322-325
- ・ 稲垣太郎、鈴木 衛：BPPV 診断と鑑別のポイントー半規管結石とクプラ結石。ENT 臨床フロンティア 内藤泰 編 (中山書店) 2012, 156-162
- ・ Otsuka K, Suzuki M, Negishi M, Shimizu S, Inagaki T, Konomi U, Kondo T, Ogawa Y : The efficacy of physical therapy for intractable cupulolithiasis in an experimental model. J Laryngol Otol (in press)
- ・ Kondo T, Suzuki M, Konomi U, Otsuka K, Inagaki T, Shimizu S, Ogawa Y: Changes in the cupula after disruption of the membranous labyrinth. Acta Otolaryngol 2012, 132:228-233
- ・ Inagaki T, Creoglu S, Morita N, Terao K, Sato T, Suzuki M, Paparella M: Vestibular system changes in sudden deafness with and without vertigo: A human temporal bone study. Otol Neurotol 2012, 33:1151-1155
- ・ Ogawa Y, Otsuka K, Shimizu S, Inagaki T, Kondo T, Suzuki M: Subjective visual vertical perception in patients with vestibular neuritis and sudden sensorineural hearing loss. J Vest Res 2012, 22:205-211
- ・ 鈴木 衛、大塚康司：最新のめまい鑑別診断。日医雑誌 2012, 140 : 2071-2075,
- ・ 清水重敬、鈴木 衛：めまいと耳疾患。Medical Practice 2012, 29:449-452
- ・ 古瀬寛子、河野 淳、小川恭生、西山信宏、萩原 晃、鈴木 衛：人工内耳手術後の前庭機能とめまい症状の変化。Equilibrium Res 2012, 71:23-32
- ・ 稲垣太郎、小川恭生、大塚康司、清水重敬、近藤貴仁、鈴木 衛：末梢性めまい症例における腹臥位頭位眼振検査の検討。Equilibrium Res 2012, 71:78-86
- ・ 鈴木 衛：クプラの構造とめまい発症への関与。耳喉頭頸 2012 , 84:515-523
- ・ 白井杏湖、河口幸江、萩原 晃、大塚康司、小林賀子、櫻井恵梨子、岡田拓朗、矢富正徳、鈴木 衛：外リンパ瘻を疑い手術を施行した 6 例の検討。耳鼻臨床 2012, 105 : 925-931
- ・ 高橋正紘：乗り物酔い。今日の治療指針。山口徹 他 編 (医学書院) 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。角川 SSC 新書 2012
- ・ 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 2012, 166 : 66-71
- ・ Aoki M, Sakaida Y, Tanaka K, Mizuta K, Ito Y. : Evidence for vestibular dysfunction in orthostatic hypotension. Exp Brain Res 2012, 217 : 251-259
- ・ 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 2012, 24:162-170
- ・ Aoki M, Nishihori T, Jiang Y, Nagasaki S, Wakaoka T, Ito Y: Damping control of balance in the medial/lateral direction and the risk of falling in the elderly. Geriatrics & Gerontology International

- 2012,
13:182-189
- Aoki M, Hayashi H, Takagi C, Tanahashi S, Kuze B, Mizuta K, Ito Y: Management of chronic dizziness. *Journal of Symptoms and Signs* (in press)
 - 長沼英明: 質疑・応答 めまい・メニエール病の治療. *日本医事新報* 2012, 4579: 73-75
 - Kataoka Y, Ikezono T, Fukushima K, Yuen K, Maeda Y, Sugaya A, Nishizaki K: Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test identified perilymph leakage preoperatively in revision stapes surgery. *Auris Nasus Larynx* 2012 Oct 17.
 - Shiiba K, Shindo S, Ikezono T, Sekine K, Matsumura T, Sekiguchi S, Yagi T, Okubo K: Cochlin expression in the rat perilymph during postnatal development. *Acta Otolaryngol* 2012, 132:1134-1139
 - 福田 潤弥, 合田 正和, 藤本 知佐, 池園 哲郎, 中川 尚志, 日比野 浩, 北村 嘉章, 阿部 晃治, 田村 公一, 武田 憲昭: Perilymphatic oozer が疑われた CTP 陽性の耳性髄液漏症例. *Otology Japan* 2012, 22: 274-279
 - 新藤 晋, 池園 哲郎: 疾患と病態生理 外リンパ瘻. *JOHNS* 2012, 28:823-826
 - 池園 哲郎: 注意すべき急性感音難聴の鑑別診断 外リンパ瘻. *JOHNS* 2012, 28:733-736
 - 池園 哲郎, 戸田 茂樹: めまい診療 NAVI 外リンパ瘻・脳脊髄液減少症. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 2012, 84: 87-93
 - 田浦晶子、清水享子、細見佳子、鳥居紘子、荻野枝里子、扇田秀章、船曳和雄、伊藤壽一: 頸性めまい症例における重心動揺検査の特徴的検査所見の検討. *Equilibrium Res* 2012, 71: 87-95
 - 十名洋介, 坂本達則, 谷口美玲, 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 pendrin ノックアウトマウスにおける内リンパ水腫の観察. *Otology Japan* 2012;22:611.
 - 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) を用いた内耳診断の開発 ヒト内耳の描出. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 2012; 115:472.
 - 田浦晶子、鳥居紘子、荻野枝里子、扇田秀章、船曳和雄、伊藤壽一: 起立性低血圧の眼球運動所見についての検討. *頭頸部自律神経* 2012, 26: 20-23
 - 楯谷 一郎, 伊藤 壽一: 耳鼻咽喉科領域における診療・手術支援機器の現在と今後の展望. *耳鼻臨床* 2012, 105: 1-5
 - Lou XX, Nakagawa T, Ohnishi H, Nishimura K, Ito J. : Otospheres derived from neonatal mouse cochleae retain the progenitor cell phenotype after ex vivo expansions. *Neurosci Lett* 2012, 534: 18-23
 - Taniguchi M, Yamamoto N, Nakagawa T, Ogino E, Ito J. : Identification of tympanic border cells as slow-cycling cells in the cochlea. *PLoS One*. 7. e48544. 2012
 - Nakagawa T, Ogino-Nishimura E, Hiraumi H, Sakamoto T, Yamamoto N, Ito J. : Audiometric outcomes of topical IGF1 treatment for sudden deafness refractory to systemic steroids. *Otol Neurotol* 2012, 33:941-946
 - Yoshida A, Yamamoto N, Kinoshita M, Hiroi N, Hiramoto T, Kang G, Trimble WS, Tanigaki K, Nakagawa T, Ito J: Localization of septin proteins in the mouse cochlea. *Hear Res* 2012, 289: 40-51
 - Nishimura K, Nakagawa T, Sakamoto T, Ito J: Fates of murine pluripotent stem cell-derived neural progenitors following transplantation into mouse cochleae. *Cell Transplant* 2012, 21: 763-771
 - Hamaguchi K, Yamamoto N, Nakagawa T, Furuyashiki T, Narumiya S, Ito J: Role of PGE-type receptor 4 in auditory function and noise-induced hearing loss in mice. *Neuropharmacology* 2012, 62: 1841-1847
 - Takumida M, Kakigi A, Egami N, Nishioka R, Anniko M. : Localization of aquaporins 1, 2, and 3 and vasopressin type 2

- receptor in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 2012, 132:807-813
- Takeda T, Takeda S, Egami N, Kakigi A, Nishioka R, Yamasoba T: Type 1 allergy-induced endolymphatic hydrops and the suppressive effect of leukotriene receptor antagonist. *Otol Neurotol*, 2012 33:886-890
 - 西岡利恵, 柿木章伸, 小森正博, 小林泰輔, 兵頭政光.: ラット蝸牛における AQP の発現. *頭頸部自律神経* 2012, 26: 37-39
 - 田口大蔵, Loewenheim Hubert, 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. *頭頸部自律神経* 2012, 26:34-36
 - 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* 2012, 1435: 91-98
 - Kitahara-T, Horii-A, Uno-A, Imai-T, kazaki-S, Kamakura-T, Takimoto-Y, Inohara-H. : Changes in beta-2 adrenergic receptor and AMP-activated protein kinase alpha-2 subunit in the rat vestibular nerve after labyrinthectomy. *Neurosci Res* 2012, 72: 221-226
 - Higashi-Shingai-K, Imai-T, Uno-A, Horii-A, Nishiike-S, Kitahara-T, Inohara-H: 3D analysis of spontaneous upbeat nystagmus in a patient with astrocytoma in cerebellum. *Auris Nasus Larynx* 2012, 39: 216-219
 - Uetsuka-S, Kitahara-T, Horii-A, Imai-T, Uno-A, Okazaki-S, Kamakura-T, Inohara-H: Transient low-tone air-bone gaps during convalescence immediately after canal plugging surgery for BPPV. *Auris Nasus Larynx* 2012, 39: 356-360
 - Imai-T, Takeda-N, Uno-A, Horii-A, Kitahara-T, Nishiike-S, Higashi-shingai-K, Inohara-H : Benign paroxysmal positional vertigo showing sequential translations of four types of nystagmus. *Auris Nasus Larynx* 2012, 39 : 544-548
 - 北原 紘: 総説: 自律神経と末梢前庭器—末梢前庭系における分子生物学的考察—. *Equilibrium Res* 2012, 71: 200-206
 - 北原 紘: めまい診療ナビ (1) メニエール病. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 2012, 84: 71-76
 - 北原 紘: 急性難聴の鑑別とその対処—すべてが内リンパ水腫か?—. *耳鼻咽喉科日常診療スーパーガイド 3 巻*, 高橋晴雄 編 (中山書店) 2012, 198-2012
 - 北原 紘、武田憲昭: メニエール病・遅発性内リンパ水腫の薬物治療 “知りたい” めまい “知っておきたい” めまい薬物治療, 肥塚 泉 編 (全日本病院出版会) 2012, 88-94
 - 將積日出夫: メニエール病の中耳加圧療法とはどのようなものなのか めまいを見分ける. 内藤泰 編 (中山書店) 2012, 332
 - 將積日出夫、藤坂実千郎, 石田正幸, 渡辺行雄, 杉山久幸, 大野秀則, 坪田雅仁, 赤荻勝一, 高倉大匡, 伊東宗治: 可動耳石・半規管モデル内蔵頭部実態模型による頭位治療時の浮遊耳石の検討 *耳鼻臨床* 2012, 補 134: 28-33
 - 將積日出夫: 動的体平衡検査 *ENTONI* 2012, 141:30-34
 - Saito Y, Shino M, Yanagawa Y: Characterization of ionic channels underlying the specific firing pattern of a novel neuronal subtype in the rat prepositus hypoglossi nucleus. *Neurosci Res* 2012, 73 : 32-41
 - 工田昌也、平川勝洋: アスタキサンチンによる前庭感覚細胞障害の軽減. *頭頸部自律神経* 2012, 26:28-31
 - Takumida M, Kakigi A, Egami N, Nishioka R, Anniko M: Localization of aquaporins 1, 2, and 3 and vasopressin type 2 receptor in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 2012, 132: 807-813
 - 工田昌也: 高齢者のめまい. “知りたい” めまい “知っておきたい” めまい薬物治療. (肥塚 泉 編) 2012, 全日本出版協会: 49-57

- Iwasaki H, Toda N, Takahashi M, Azuma T, Nakamura K, Takao S. -I, Harada M, Takeda N: Vestibular and cochlear neuritis in patients with Ramsey Hunt syndrome: a Gd-enhanced MRI study. *Acta Otolaryngol*, 2012, in press.
- Okazaki S, Nishiike S, Watanabe H, Imai T, Uno A, Kitahara T, Horii A, Kamakura T, Takimoto Y, Takeda N, Inohara H: Effects of repeated optic flow stimulation on gait termination in humans. *Acta Otolaryngol*, 2012, in press.
- Sato G, Sekine K, Matsuda K, Takeda N: Effects of sleep position on time course in remission of positional vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 2012, 132:614-617
- 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. *Auris Nasus Larynx* 2012, 39:216-219
- Imai T, Takeda N, Uno A, Horii A, Kitahara T, Nishiike S, Higashi-SHingai K, Inohara H: A case with benign paroxysmal positional vertigo showing sequential translation of four types of nystagmus. *Auris Nasus Larynx* 2012, 39:544-548
- 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* 2012, 1435:91-98
- Mizuguchi H, Terao T, Kitai M, Ikeda M, Yoshimura Y, Das A, K, Kitamura Y, Takeda N, Fukui H: Involvement of PKC/ERK/p130Cas signaling pathway in histamine-induced up-regulation of histamine H1 receptor gene expression in HeLa cells. *J. Biochem* 2012, in press.
- Mizuguchi H, Moyagi K, Terao T, Sakamoto N, Yamawaki T, Adachi T, Ono S, Yoshimura Y, Kitamura Y, Takeda N, Fukui H: PAM-induced dissociation of Ku86 from the promoter causes transcriptional upregulation of histamine H1 receptor. *Sci Rep* 2012, 2:916
- 高橋美香、戸田直紀、東 貴弘、岩崎英隆、中村克彦、武田憲昭: Hunt 症候群における内耳道造影 MRI について. *Facial N Res Jpn* 2012, 31: 113-115
- 佐藤 豪、武田憲昭: 良性発作性頭位めまい症. *Clinical Neuroscience* 2012, 30: 696-873
- 武田憲昭、佐藤 豪: めまいと EBM. *JOHNS* 2012, 28: 167-171
- 武田憲昭、佐藤 豪: 診療所で行うめまいの検査: 温度眼振検査. *ENTONI* 2012, 141: 45-49
- 武田憲昭: めまい治療におけるステロイドと抗ウイルス薬の位置づけ. *ENTONI* 2012, 139: 39-43
- 武田憲昭: MPO-ANCA 関連中耳疾患の取り扱い. *日耳鼻会報* 2012, 115: 932-933
- 武田憲昭: メニエール病 up date: 診断ガイドライン. *耳喉頭頸* 2012, 84: 985-988
- 小川 郁、北川泰久、寺本 明、武田憲昭、木村健二郎: 境界領域としてのめまい診療 2012, 140: 2050-2061
- 武田憲昭: メニエール病. 今日の治療指針 2012 年版. 山口徹 他 編 (医学書院) 2012, 1256-1257
- 武田憲昭: メニエール病、蝸牛型メニエール病、遅発性内リンパ水腫: リハビリは有効か. *ENT 臨床フロンティア: 急性難聴の鑑別とその対処*. 内藤泰 編 (中山書店) 2012, 189-190,
- 武田憲昭: メニエール病、蝸牛型メニエール病、遅発性内リンパ水腫: 再発予防のための日常アドバイス. *ENT 臨床フロンティア: 急性難聴の鑑別とその対処*. 内藤泰 編 (中山書店) 2012, 91-192
- 武田憲昭: 各めまい疾患の薬物治療. *ENT 臨床フロンティア: めまいを見分ける・治療する*. 内藤泰 編 (中山書店) 2012,