

今後さらに多施設検討を進展させ、医師主導治験や先進医療申請を検討している。外リンパ瘻の研究が最も進んでいる日本からの情報発信が、世界の患者さんにとってより良い診療に結び付くことが期待されている。

2) 内耳性他疾患に合併した BPPV 様症候例の一部では頭位治療にも抵抗し、減衰傾向が少なく、また眼振経過が大きく変化する例もあり、病態として BPPV 例とは異なる要因が関与している可能性が推測された。

3) vHIT を用いた半規管機能検査は多くの長所を有しており、近年欧州を中心に注目されている新しい検査法である。今後、温度刺激検査、頭振り眼振検査に続く新たな半規管機能検査として有用と考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test identified perilymph leakage preoperatively in revision stapes surgery. Kataoka Y, Ikezono T, Fukushima K, Yuen K, Maeda Y, Sugaya A, Nishizaki K. *Auris Nasus Larynx*. 2012 Oct 17.

2. Cochlin expression in the rat perilymph during postnatal development. Shiiba K, Shindo S, Ikezono T, Sekine K, Matsumura T, Sekiguchi S, Yagi T, Okubo K. *Acta Otolaryngol*. 2012 Nov;132(11):1134-9.

3. Perilymphatic oozerが疑われたCTP陽性の耳性髄液漏症例 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 *Otology Japan* 22 巻 3 号 Page274-279 (2012)

4. 疾患と病態生理 外リンパ瘻 新藤 晋, 池園 哲郎

*JOHNS* 28巻5号 Page823-826 (2012)

5. 注意すべき急性感音難聴の鑑別診断 外リンパ瘻

池園 哲郎 *JOHNS* 28 巻 5 号 Page733-736 (2012)

6. めまい診療NAVI 外リンパ瘻・脳脊髄液減少症

池園 哲郎(埼玉医科大学 耳鼻咽喉科), 戸田

茂樹 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 84巻5号 Page87-93 (2012)

### 2. 学会発表

1. 堤内亮博, 中嶋博史, 八木聡明, 松田帆, 杉崎一樹, 林崇弘, 和田伊佐雄, 柴崎修, 新藤晋, 中嶋正人, 加瀬康弘, 池園哲郎  
聴力変動およびめまいの症状を伴わなかった正円窓からの特発性髄液耳漏の一例 : 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2012. 5. 10-12

2. 松田帆, 池園哲郎, 新藤晋, 杉崎一樹, 堤内亮博, 中嶋正人, 和田伊佐雄, 林崇弘, 柴崎修, 伊藤彰紀, 加瀬康弘  
ELISA法によるCTP蛋白検出検査 : 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2012. 5. 10-12

3. 武市紀人, 今井聡, 福田篤, 福田諭, 池園哲郎  
CTP検査が唯一の陽性所見であった持続性漿液性耳漏を呈する外リンパ瘻の一例 : 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会2012. 5. 10-12

4. 佐藤伸矢, 池園哲郎, 東野哲也  
内耳特異的タンパク質CTP蛋白検出により診断できた外リンパ瘻症例 : 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2012. 5. 10-12

5. Ikezono T: Round table discussion. Decision making in tympanoplasty. The 9th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery (Nagasaki Japan, June, 2012) 2012. 6. 3

6. Ikezono T: Lecture. Novel Biochemical diagnosis of perilymphatic fistula. The 9th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery (Nagasaki Japan, June, 2012) 2012. 6. 3-7

7. 池園哲郎, 松田帆, 堤内亮博, 杉崎一樹, 柴崎修, 中嶋正人, 新藤晋, 伊藤彰紀, 水野正浩, 加瀬康弘  
外リンパ瘻の新しい検査法と診断基準について: 第111回日耳鼻崎玉県地方部会学術講演会2012. 6. 10

8. 松田帆, 池園哲郎, 堤内亮博, 杉崎一樹, 柴崎修, 中嶋正人, 新藤晋, 伊藤彰紀, 水野正

- 浩, 加瀬康弘  
CTP検査法で判明した外リンパ瘻の症状と病態: 第111回日耳鼻埼玉県地方部会学術講演会2012. 6. 10
9. 池園哲郎  
突発性難聴の鑑別診断としての外リンパ瘻 : 第57回日本聴覚医学会総会 2012. 10. 10-12
  10. 松田帆, 堤内亮博, 杉崎一樹, 中嶋正人, 柴崎修, 伊藤彰紀, 新藤晋, 加瀬康弘, 池園哲郎  
CTP蛋白の定量検査法の開発: 第22回日本耳科学会総会 2012. 10. 4-6
  11. 堤内亮博, 中嶋正人, 松田帆, 杉崎一樹, 坂本圭, 加瀬康弘, 新藤晋, 池園哲郎  
受傷から2年3ヵ月経過後に外リンパ瘻閉鎖術を施行した耳かき外傷による迷路気腫の1症例 : 第22回日本耳科学会総会 2012. 10. 4-6
  12. 永井知幸, 池園哲郎  
内耳窓閉鎖術を行った10例のCTP(コクリントモ蛋白)の検査結果: 第22回日本耳科学会総会2012. 10. 4-6
  13. 樫原崇宏, 萩森伸一, 森京子, 金沢敦子, 河田了, 池園哲郎  
ELISA法による内耳関連蛋白(CTP)陽性例の臨床的特徴について : 第22回日本耳科学会総会 2012. 10. 4-6
  14. 池園哲郎 公募インストラクションコース  
外リンパ瘻の診断と治療Update 新しい検査体制と診断基準改定について : 第22回日本耳科学会総会 2012. 10. 4-6  
発表年月日 2012. 10 発表場所 名古屋国際会議場
  15. 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 : 第22回日本耳科学会総会 2012. 10. 4-6
  16. 前田幸英, 結縁晃治, 假谷伸, 池園哲郎, 西崎和則  
当科でCTP検査を行った外リンパ瘻疑いの5例6耳 : 第71回日本めまい平衡医学会総会
  17. 池園哲郎, 松田帆, 堤内亮博, 杉崎一樹, 柴崎修, 新藤晋, 水野正浩, 伊藤彰紀

難治性のめまいと外リンパ瘻 : 第71回日本めまい平衡医学会総会

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

#### (特許取得)

1. 【日本】発明の名称 : 外リンパ瘻の検出方法

特許権者 : 学校法人埼玉医科大学  
発明者 : 池園哲郎、八木聰明、大森彬  
特許番号 : 特許第4172777号(2008年8月22日)  
公開番号 : 特開2004-85552 (2004年3月18日)  
出願番号 : 特願2003-182860(2003年6月26日)

2. 【外国 中国】発明の名称 : 外リンパ瘻の検出方法

特許権者 : 学校法人埼玉医科大学  
発明者 : 池園哲郎、八木聰明、大森彬  
特許番号 : ZL03815172.3 (2007年9月5日)  
公告番号 : CN100335502-C(2007年9月5日)  
出願番号 : 03815172.3 (2003年6月26日)

3. 【外国 オーストラリア】発明の名称 : 外リンパ瘻の検出方法

特許権者 : 学校法人埼玉医科大学 Saitama Medical University  
発明者 : 池園哲郎、八木聰明、大森彬  
出願番号 : 2003243985 (2003年6月26日)  
特許番号 : 2003243985 (2009年7月3日)

4. 【外国 米国】発明の名称 : 外リンパ瘻の検出方法

特許権者 : 学校法人埼玉医科大学 Saitama Medical University  
発明者 : 池園哲郎、八木聰明、大森彬  
特許番号 : US 7,863,005 B2 (2011年1月4日)  
公開番号 : US 2006/246516 A1 (2006年11月2日)  
出願番号 : 10/517,778 (2003年6月26日)

5. 【外国 欧州 EP/IT (イタリア)、EP/GB (イギリス)】

発明の名称 : 外リンパ瘻の検出方法  
特許権者 : 学校法人埼玉医科大学 Saitama Medical University  
発明者 : 池園哲郎、八木聰明、大森彬

特許番号 : EP 1533319 B1 (2011年1月12日)  
公開番号 : EP 1533319 A1 (2005年5月25日)  
出願番号 : 03736265.4 (2003年6月26日)

6. 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

(特許申請中)

【PCT】発明の名称 : 未変性 Cochlin-tomoprotein (CTP) に反応する抗体及びそれを用いたCTPの測定方法

出願人 : 学校法人埼玉医科大学

発明者 : 池園哲郎、志風沙登美

特許番号 : 無し

公開番号 : W0/2012/133898 (2012年10月4日)

出願番号 : PCT/JP2012/058988 (2012年4月2日 : 優先日 : 2011年3月31日)

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

#### 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ー(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。

内耳障害モデルとしてマウスとして*Slc26a4*ノックアウトマウスを用いて、ホモの動物の内耳機能が高度に傷害されていることを確認の上、in vivoでOCT撮像し、直後に屠殺して組織切片を作成して比較した。内耳障害と関係する内リンパ水腫および内耳奇形が in vivo OCTで描出できることが分かった。

摘出内耳の半規管から炭酸カルシウム顆粒を挿入したBPPVモデルでは、OCTで半規管骨包を越えて顆粒が描出できることが分かった。これまで不可能であったBPPVの画像診断に向けた一歩と考えられる。

ヒト内耳の病態を描出するためのデバイスを作成し、非臨床試験を行っている。また臨床プロトコルについて倫理委員会の承認を得た。

2) 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。

上皮系への分化をさせたマウス iPS 細胞とマウス前庭組織との共培養を行ったところ、感覚上皮存在下では iPS 細胞から有毛細胞への分化誘導は困難であったが、感覚上皮を除去し、間葉組織の存在下では 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。すでに大島らの報告で iPS や ES を鳥類の内耳組織と共培養する事で有毛細胞へ分化させることが可能であることが報告されている (Oshima, 2010) が、今回の検討から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。また、感覚上皮存在下では分化誘導が困難であったことから、感覚上皮組織には何らかの分化誘導阻害因子が存在している可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

1) 内耳の内部構造を生きたままで診断する方法を、現在我々は持っていない。そのため、例えば、良性発作性頭位めまいの原因が半規管内に迷入したdebrisであると言われながらも、それを臨床的に確認することは困難である。またメニエール病が内リンパ水腫と関連があるされているが、めまいが起こっているときの水腫の状態がどうなっているのか、知ることは出来ない。先天性高度難聴の大部分が膜迷路奇形であるとJacklerらは報告しているが、これについても診断できるのは死後の側頭骨標本を作製した場合のみであり、臨床的には評価不能である。臨床で用いることの出来る非侵襲的な診断技術によって内耳の病態を診断し、病態に基づいた治療を目指す必要がある。

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、網膜、皮膚、血管内皮などの病変の評価に広く用いられつつある。我々はこれが内耳にも応用可能であると考えた。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したい。

2) 鳥類では内耳有毛細胞が障害されても再生するとされているが、哺乳類では、一旦障害されると困難とされている。それ故、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。そこで本研究では、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 細胞は体細胞に Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc の遺伝子を導入することで

ES(胚性)細胞のように様々な細胞に分化出来る細胞のことで、2006年に山中らによって報告された。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、分化効率が低く、鳥類の内耳組織を用いている点で誘導因子の詳細は未だに不明である。今回は再生が知られている鳥類ではなく、まず哺乳類の内耳組織でも分化誘導が可能なのかを検討した。

## B. 研究方法

### (1)

1.内耳障害モデルを用いたin vivoでの内耳OCT 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11週の子鼠において、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。引き続き、全身麻酔下に内耳骨包を保持したまま蝸牛軸に平行な断面でOCT撮影を行った。撮影装置はOCS1300SS(Thorlabs)を用いた。直後に屠殺し、内耳の切片を作成しH&E染色を行った。

### 2.模擬浮遊耳石の半規管内での描出

CBAマウス(7ヶ月齢)の内耳を摘出し、10% EDTAで1週間の脱灰を行った。半規管切断部から炭酸カルシウム顆粒を挿入し半規管のOCT撮影を行った。

3.ヒト用ファイバー型OCTプローブの臨床開発 ヒト蝸牛に挿入できる形状のファイバー型OCTプローブを作成し、非臨床試験として安全性試験等を行った。また、臨床試験プロトコルを作成した。

(倫理面への配慮)

動物実験については、本学倫理委員会の承認のもとに行った。臨床例で使用するためのプロトコルについては、本院医の倫理委員会の承認を得た。

### (2)

1. マウスiPS細胞:山中研究室から御供与頂いた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。

2.内耳組織としては、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。またiPSについてはすでにDsRed

で標識されているため、そのまま観察した。

## C. 研究結果

(1)内耳障害モデルを用いたin vivoでの内耳OCT

1.ABR閾値の評価では、野生型(WT)とヘテロでは良好なABR波形が得られ、聴力が良好であることが分かった。ホモではABR波形は得られず、高度難聴であることが確認された。またTrunk curl testでは、WTおよびヘテロでは、体幹を維持することが出来たが、ホモでは維持できず回転したことから、ホモで高度な前庭機能障害があることが確認された。

OCT画像と、撮像直後に屠殺して得た組織切片を比較すると、野生型(WT)マウスの内耳において、蝸牛回転、ライスネル膜、基底板などが明瞭に描出され、中央階がはっきりと同定できることがわかった。ヘテロ型では、内耳形態は正常と区別がつかなかった。ホモでは、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、蝸牛回転の減少は確認できた。しかし有毛細胞の変性を含むコルチ器の変性は確認できなかった。

### 2.模擬浮遊耳石の半規管内での描出

半規管切断部から模擬耳石として挿入した炭酸カルシウム顆粒は、半規管骨包を越えて半規管内腔にOCT画像上確認することが出来た。

3.ヒト用ファイバー型OCTプローブの臨床開発 プローブの使用を確定し、PMDA事前相談を行った。非臨床試験として、滅菌、生体適合性、耐久性等の試験を行っている。

### (2)

卵形嚢組織との共培養により、僅かではあるが、Myo7A陽性でしかもDsRed陽性のiPS細胞が観察された。しかしながら、それらの細胞からは感覚毛は観察されなかった。しかも、卵形嚢組織とiPSの細胞集塊とは融合せずに離れて存在する傾向が見られた。一方、上皮組織を除去し、間葉系組織のみと共培養した群では、僅かではあるが、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を認めることが出来た。また、間葉系組織のみの培養では二重陽性細胞は全く認められなかった。

## D. 考察

(1)非侵襲的な断層画像取得法としてOCTは応

用が広がっており、眼科領域等では広く用いられてきた。内耳領域では摘出内耳においていくつかの報告があったが、今回は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、蝸牛だけではなく、工夫すれば前庭系でもOCTを用いて描出可能であることが分かった。これまでBPPVは画像診断が困難な疾患であった。OCTを用いることで評価できる可能性がある。ヒトの内耳の病態の画像診断が可能であることを実証して行く。

(2)実験結果より、哺乳類の組織を用いても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。また上皮組織が存在した場合には、有毛細胞様細胞を分化誘導することは難しかったため、上皮組織自体が何らかの誘導阻害因子を放出している可能性があると思われた。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、今後更なる詳細な検討が必要であると思われる。

## E. 結論

(1) OCTは生体における内耳病態診断のツールとなりえる。

(2) 哺乳類組織を用いてもマウスiPS細胞から有毛細胞様細胞を分化誘導することは可能であった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 伊藤壽一, 中川隆之, 熊川孝三, 内藤泰, 坂本達則, 平海晴一, 山本典生, 稲岡孝敏: 新しい埋め込み型聴覚補助機器の開発. 耳鼻臨床. 補 132;54-57, 2012

2) 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 Research*. Vol.71 (2). 87-95. 2012

3) 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. Vol.26. 20-23.2012

4) 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. 105. 1-5. 2012

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*. 534. 18-23. 2012

6) 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

7) 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*. 33. 941-6. 2012

8) 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*. 289. 40-51. 2012

9) Yamazaki H, Yamamoto R, Moroto S, Yamazaki T, Fujiwara K, Nakai M, Ito J, Naito Y. Cochlear implantation in children with congenital cytomegalovirus infection accompanied by psycho-neurological disorders. *Acta Otolaryngol*. 132. 420-7. 2012

10) Nishimura K, Nakagawa T, Sakamoto T, Ito J. Fates of murine pluripotent stem cell-derived neural progenitors following transplantation into mouse cochleae. *Cell Transplant*. 21. 763-71. 2012

11) 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*. 62. 1841-7. 2012

12) Eiamprapai P, Yamamoto N, Hiraumi H, Ogino-Nishimura E, Kitamura M, Hirano S, Ito J. Effect of cisplatin on distortion product otoacoustic emissions in Japanese patients. *Laryngoscope*. 122. 1392-6. 2012

### 2. 学会発表

1. Ito J. :Regeneration medicine for the inner ear diseases. 2nd National Otology and Neurotology Congress, 2012. May 12, Turkey.

2. Ito J. :Regeneration medicine for the inner ear disorders. 8th International Academic

- Conference / Workshop in Otolaryngology and Laryngology, 2012. August 24, Spain.
3. Ito J.: Minisymposium I :New local drug delivery system for treatment of inner ear disorders. CORLAS Collegium Oto-Rhinolaryngologicum Amicitiae Sacrum 2012, 2012. August 28, Italy.
  4. Ito J.:Poster Session:Inner ear structure analysis using Optical Coherence Tomography (OCT). CORLAS Collegium Oto-Rhinolaryngologicum Amicitiae Sacrum 2012, 2012. August 29, Italy.
  5. Ito J.: Instruction Course :Regeneration Medicine for Inner Ear Diseases. AAO-HNSF Annual Meeting & OTO EXPO2012, 2012. September 12,Orlando, U.S.A.
  6. Ito J.:Regeneration Medicine for Inner Ear Disorders. 9th Catholic International Stem Cell Symposium (CISCS), September 15 2012, Korea.
  7. Ito J.:Session5 Auditory System(inner ear) "Regeneration medicine for inner ear diseases"The 28th International Kumamoto Medical Bioscience Symposium, 2012. November 16,Kumamoto, Japan.
  8. Ito J.:Regeneration of Inner Ear. The hearFUTURE Workshop, 2012. December 4, Austria.
  - 9.伊藤壽一:光コヒーレンストモグラフィ(OCT)を用いた内耳の描出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 H23年度報告会. 平成24年1月21日. 東京
  - 10.伊藤壽一:再生医療による難聴の治療 日本耳鼻咽喉科学会山口県地方部会学術講演会特別講演. 平成24年3月15日.
  - 11.伊藤壽一:再生医療と難聴の治療 第38回日本耳鼻咽喉科学会滋賀県地方部会総会・学術講演会特別講演. 平成24年4月8.
  - 12.伊藤壽一:人工内耳の現状と新しい人工聴覚器の開発 第15回北和耳鼻咽喉科病診連携懇話会. 平成24年7月28日.
  - 13.伊藤壽一:ランチョンセミナー7「内耳障害の再生医学的アプローチ」第22回日本耳科学会. 平成24年10月6日.
  - 14.伊藤壽一:Development of a new therapeutic method for hearing loss using anartificialauditory epithelium 熊本内耳再生セミナー . 平成24年11月16日.
  15. 伊藤壽一: シンポジウム2「世界をリードするわが国の再生医療最前線 臨床に学ぶ」再生医学を応用した難聴の治療. 第4回先進医療フォーラム. 平成25年1月19日.
  - 16.十名洋介, 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. Otolaryngology Japan 2012;22:611.
  - 17.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.
  - 18.Sakamoto T, Tona Y, Nakagawa T, Ito J. In vivo visualization of endolymphatic hydrops using optical coherence tomography (OCT) SPIE/BiOS. San Francisco, U.S., 2013.
  - 19.田浦晶子,船曳和雄,鳥居絃子, 荻野枝里子, 扇田秀章,伊藤壽一:頸性めまい症例の特徴的検査所見の検討. 第10回姿勢と歩行研究会: 2012
  20. AKIKO TAURA, NAKARIN ANGUNSRI, TAKAYUKI NAKAGAWA, YUSHI HAYASHI, SHIN-ICHIRO KITAJIRI, EIGO OMI, KAZUO ISHIKAWA, JUICHI ITO: Insulin-like growth factor 1 protects vestibular hair cells from aminoglycosides.The 14th Japan-Korean Joint meeting of otorhinolaryngology HNS,: 2012
  21. 田浦晶子,中川隆之,伊藤壽一:Espin 遺伝子導入による感覚毛再生. 第113回 日本耳鼻咽喉科学会.2012
  22. 田浦晶子, 中川隆之, 伊藤壽一:Ionophoresis による遺伝子導入についての検討.第22回日本耳科学会、2012
  23. 田浦晶子,船曳和雄,村田浩也,桐村晋,鳥居絃子,荻野枝里子,松永真美,清水享子,伊藤壽一:眼振ベクトル解析と眼球運動に関する検討(第二報)第13回京滋めまいカンファレンス: 2012
  23. 田浦晶子,船曳和雄,村田浩也,桐村晋,荻野枝里子,鳥居絃子,伊藤壽一:眼振ベクトル解析と眼球運動に関する検討(第3報):第72回日本めまい平衡医学会.2012
- G. 知的財産権の出願・登録状況**  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
ヒト用デバイスについて、特許取得予定
  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

研究要旨 Optical coherence tomography(OCT)を用い、実験的メニエール病モデルモルモットの摘出蝸牛を脱灰して観察したところ、メニエール病の組織学的特徴である内リンパ水腫の詳細な観察ができた。メニエール病研究に新たな手法が加わったことになる。

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た症例についてそれぞれの治療法の効果を検討したところ、DEXでは66.7%、GMでは85.7%にめまい発作の抑制効果が認められた。DEX鼓室内注入療法は、必ずしも全例に効果が認められるわけではないが、難治性メニエール病症例に対して、安全で且つ有効な治療法の1つであると考えられた。GM鼓室内注入療法は、聴力の悪化を認める症例もみられるが、難治性メニエール病症例に対して、めまい症状の改善に関しては有効な治療であると考えられた。治療アルゴリズムとしては、保存的治療に抵抗性のメニエール病症例に対し、まずより低侵襲のDEX鼓室内注入療法を行い、DEX鼓室内注入療法無効例に対しより侵襲的ではあるがより効果の高いGM鼓室内注入療法を行うことが望ましい結果であった。

## A. 研究目的

1) Optical coherence tomography(OCT)は非侵襲的に生体の内部構造を観察することができる。この技術の応用によりメニエール病の内耳内部構造の変化を観察可能にし、メニエール病の病態の解析に用いられるようにする。

2) 難治性メニエール病の治療アルゴリズムを確立する。保存的治療に抵抗性のメニエール病症例に対しDEX鼓室内注入療法およびGM鼓室内注入療法をおこない、その効果と治療アルゴリズムを検討する。

## B. 研究方法

1) OCTは非侵襲的に生体の内部構造を観察することができ、解像度は $10\mu\text{m}$ であり、CT、MRIと比べ非常に高い。ヒトの応用の前に、動物実験でどこまで解析可能か検討した。実験的メニエール病モデルモルモットを作成し観察した。蝸牛を摘出し、ホルマリンで固定後EDTAで脱灰してOCTにて観察した。さらにパラフィンに包埋し、切片を作成して対比した。

2) 2006年から2012年の間に保存的治療の効果がみられなかったメニエール病症例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。

DEXおよびGM鼓室内注入療法を以下に述べ

る。鼓膜麻酔の後、22Gカテラン針にて鼓膜の後下象限よりデキサメサゾン注射液（8mg、2ml）もしくはメイロンでPh調整をしたゲンタマイシン（40mg、1ml）を注入した。注入後、仰臥位にて30分間、注入側を上にした頭位で臥床させた。唾液の嚥下はその間禁止した。

めまいの頻度は、治療前6か月及び治療後12ヶ月の平均発作回数で比較した。聴力は0.5, 1, 2, 4kHzの純音聴力平均で比較した。前庭機能検査は、温度刺激検査（4℃、2mLの冷水、最大緩徐相速度）と前庭誘発頸筋電位検査（500Hz、4msのトーンバースト）を行い治療前後で比較した。

（倫理面への配慮）

本研究では通常臨床の一環として行うため、治療に関して特別な不利益は生じない。研究計画は倫理委員会の承認を得ている。動物実験の計画も東京大学大学院医学系研究科動物実験委員会の許可を得ている。動物実験ではNIHの実験動物に関するガイドライン、東京大学の実験動物の取り扱いに関する規定に従い、使用する動物数が最小限となるよう実験計画を工夫している。また対象となる動物が不快、苦痛を感じないよう最大限の留意を払う。なお研究参加者は全員東京大学医学系研究科動物実験講習会を受講済みである。

## C. 研究結果

1) OCTによりライスネル膜の膨隆を認め、

内リンパ水腫が確認され、HE染色標本で見られるのと同様の形態が確認された。しかし、HE染色では組織標本作成にかかわるアーチファクトがみとめられた。一方、OCT画像にはHE染色で認められるアーチファクトは認められなかった。

2) 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。一方、GM鼓室内注入療法を施行した7例中6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85.7%であった。無効例では罹病期間が有効例よりも長く、患側の難聴が進行している傾向がみられた。GM鼓室内注入療法を施行した7例中4例はDEX鼓室内注入療法無効例、残りの3例は患側高度難聴であった症例と中等度～高度の半規管麻痺及びVEMP無反応であった症例で、GM鼓室内注入療法を第一選択とした。

#### D. 考察

1) これまでも実験動物の蝸牛をOCTにて観察した報告(1-4)は存在するが、いずれも骨壁により探查光が減弱し十分に内部構造を映し出すことに成功していない。本研究では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。また、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、これらによる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極めて重要な点であり、より正確な内リンパ水腫の評価を行うことができる。また、パラフィンなど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することも大きな利点である。

2) 保存的治療にてめまい発作をコントロールできない難治性メニエール病に対する加療の一つとしてDEX鼓室内注入療法を施行した報告は多く、本検討でのめまいの改善率は諸家の報告と同等程度であった。一方、GM鼓室内注入療法におけるめまいの改善率も諸家の報告同様90%弱であった。今回の結果より、難治性メニエール病に対する鼓室内注入療法の適応として、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検討する場合等が挙げられる。

GM鼓室内注入療法は一側性(良聴耳ではない)、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が挙げられる。

#### E. 結論

1) OCTは組織標本作成にかかわるアーチファクトを軽減でき、より簡便に蝸牛形態を観察できることが利点である。また、パラフィンなど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することも大きな利点である。

2) 保存的治療で効果のみられない難治性メニエール病症例に対して鼓室内注入療法を施行した。DEXでは66.7%の症例において、GMでは85.7%の症例において、めまい発作の抑制効果が認められた。DEX鼓室内注入療法は、必ずしも全例に効果が認められるわけではないが、難治性メニエール病症例に対して、安全かつ有効な治療法の1つであると考えられた。GM鼓室内注入療法は、聴力の悪化を認める症例もみられるが、難治性メニエール病症例のめまい症状の改善に関しては有効な治療であると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

・ Yasui T, Iwasaki S, Sugasawa K, Sakamoto T, Kashio A, Suzuki M, Kakigi A, Yamasoba T. Admittance tympanometry with 2-kHz probe tones in patients with low-frequency hearing loss. *Laryngoscope*. 2012 Oct;122(10):2252-5.

・ 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 Aug;132(8):807-13.

・ 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 Jul;33(5):886-90.

・ 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*26巻 37-39 2012

・ 田口 大藏, 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26巻 34-36 2012

## 2. 学会発表

・柿木章伸、山下真司、田久保勇、樫尾明憲、江上直也、牛尾宗貴、坂本幸士、兵頭政光、山嵜達也. 光コヒーレンストモグラフィ(OCT)を用いた蝸牛形態の検討. 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会ならびに学術講演会 2012.5. 新潟

・柿木章伸. 耳科学基礎研究の新展開 Optical Coherence Tomographyを用いた蝸牛形態の検討. 第22回日本耳科学会総会・学術講演会. 2012.10.名古屋

・柿木章伸、山嵜達也. 抗利尿ホルモンV2作動薬デスマプレシンがDPOAEにおよぼす影響. 第57回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2012.10. 京都

・柿木章伸. 「内リンパ水腫と水代謝」 —基礎から臨床まで—. 第71回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会. 2012. 11. 東京

・江上直也、柿木章伸、竹田 泰三、兵頭 政光、山嵜 達也. メニエール病モデル動物におけるV2R拮抗的阻害薬の効果に関する検討. 第71回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会. 2012. 11. 東京

・田口大藏、柿木章伸、竹田泰三、北野博也. ラット内リンパ嚢におけるAQP11の発現. 第71回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会. 2012. 11. 東京

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## H. 健康危険情報について

なし

## 研究要旨

### 難治化予防対策

A. 難治性メニエール病(メ病)263例の精神心理状態をCornell Medical Index(CMI)およびSelf-rating Depression Scale(SDS)から判定し、内リンパ嚢手術を施行した207例と非手術例56例の2群に分け、めまい・難聴の長期成績に差があるか検討した。治療後2年、7年いずれの場合も、手術治療成績に関して精神疾患を合併しない難メ病は精神疾患を合併する難メ病に比して統計学的に有意に良好であり、精神疾患を合併する難メ病手術例の成績でも精神疾患を合併しない難メ病非手術例に比して統計学的に有意に良好であった。

B. メ病の診断と治療効果判定にとって、内リンパ水腫推定検査は欠かすことが出来ない。内耳造影MRIの導入により、生存時点での評価が画像的に行えるようになった。内リンパ嚢手術の前後でMRIによる内リンパ水腫描出の変化を検討した。内リンパ嚢手術の術後に、内リンパ水腫が回復して症状も改善している例のあることが示された。また、水腫が残っていてもめまいが改善している例があることから、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。

C. メ病の診断と治療効果判定にとって、内リンパ水腫推定検査は欠かすことが出来ない。内リンパ嚢開放術による治療効果としてめまい発作完全抑制を達成した症例の内耳の状態を把握するために、術後2年以上を観察し得た症例のめまい成績と他の神経耳科学的検査所見の相関について検討を行なった。1.術後のめまいが完全抑制されたか否かと、最大緩徐相速度改善・維持は相関しない。2.術後のめまいが完全抑制されたか否かと、グリセロールテスト陰性化は相関しない。3.術後のめまいが完全抑制されたか否かと聴力改善は相関がないが、聴力改善・維持とは相関がある。この結果からも、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ることから、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。

D. 臨床的に難治性メ病一側例と診断される症例を、対側耳に無症候性内リンパ水腫が存在するか否かに群分けし、それぞれ非手術対照群に比して、内リンパ嚢手術が将来的な両側メ病への移行を予防できるか検討を加えた。臨床的に難治性メ病一側例と診断された手術群179例、非手術群58例を、対側耳に無症候性内リンパ水腫が存在するか(手術群35例、非手術群18例)否か(手術群144例、非手術群40例)に群分けし、5年以上経過観察し、5年目の両側メ病移行率を検討した。手術群は非手術群に比して、対側に内リンパ水腫を有さない一側メ病の両側メ病移行を抑制しないが、対側に無症候性内リンパ水腫を有する一側メ病の両側メ病移行を抑制する傾向を示した。

### (2) 難治例対応策

A. 過去12年間に経験した難治性メ病の両耳罹患例のうち、治療後2年以上経過観察し得た101例で、うち内リンパ嚢手術67例、非手術34例を対象に、めまい・難聴予後を検討した。めまい発作完全抑制率について、手術群は89.6%、非手術群は64.7%であったが、両群間に有意差は認められなかった。聴力成績は改善、不変、悪化の順に、悪聴耳手術群(n=55)は20.0%、74.5%、5.5%。良聴耳手術群(n=12)は16.7%、75.0%、8.3%。悪聴耳非手術群(n=24)は4.2%、50.0%、45.8%。良聴耳非手術群(n=10)は0.0%、20.0%、80.0%。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(改善+不変)成績が得られた。

## A. 研究目的

### (1) 難治化予防対策

難治化予防対策として、昨年は難治性メニエール病(メ病)の精神状態に影響を及ぼす背

景因子を検討したが、今年には内リンパ嚢手術群と非手術群を長期経過観察し、治療成績の差異を比較検討した。

次に、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を積極的に行い、メ病の診断と治療効果判定を充実させるとともに、内リンパ嚢手術の治療機序を解明するため、治療前後での諸検査結果を比較検討した。

最後に、メ病の治療に難渋する大きな要因になっているのが、両側移行である。メ病の両側移行を抑制する治療法を開発するため、まずは内リンパ嚢手術群および対照群を長期経過観察した。

## (2) 難治例対応策

メ病の治療に難渋する大きな要因になっているのが、両側移行である。難病難治例対応策として、両側メ病に内リンパ嚢手術を行い、対照群と比較し、めまい・難聴の長期治療成績を検討した。

## B. 研究方法

### (1) 難治化予防対策

難治性メ病の精神心理状態はCornell Medical Index(CMI)およびSelf-rating Depression Scale(SDS)を用いて評価し、内リンパ嚢手術群と非手術群に2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、7年を対照群と比較検討した。

メ病の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。内耳造影MRIは、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。

難治性一側メ病の内リンパ嚢手術例と非手術例とを定期的に長期経過観察していく中で、厚生省診断基準にしたがって両側移行の判定を行った。本研究に組み入れる際に、グリセロールテストまたは蝸電図検査で一側水腫対側非水腫群と一側水腫対側水腫群に分けて検討した。

### (2) 難治例対応策

厚生省診断基準にしたがって、両側メ病と診断した。難治性両側メ病に対して、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。

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

治療後2年と7年いずれの場合も、CMIおよびSDS解析の結果、手術治療成績に関して精神疾患を合併しない難メ病は精神疾患を合併する難メ病に比して統計学的に有意に良好であり、精神疾患を合併する難メ病手術例の成績でも精神疾患を合併しない難メ病非手術例に比して統計学的に有意に良好であった。

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。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、一例は術後も陽性であるが程度は軽減していると判断した。残りの3例は水腫は陽性のままで、程度にも差はみられなかった。術後に聴力の改善が得られた2例では、いずれも水腫は陰性化していた。術後6-12ヵ月のめまい発作は、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。

従来の水腫推定検査からは、1. 術後のめまいが完全抑制されたか否かと、最大緩徐相速度改善・維持は相関しない。2. 術後のめまいが完全抑制されたか否かと、グリセロールテスト陰性化は相関しない。3. 術後のめまいが完全抑制されたか否かと聴力改善は相関がないが、聴力改善・維持とは相関がある。ことがわかった。

臨床的に難治性メ病一側例と診断された手術群179例、非手術群58例を、対側耳に無症候性内リンパ水腫が存在するか(手術群35例、非手術群18例)否か(手術群144例、非手術群40例)に群分けし、5年以上経過観察し、5年目の両側メ病移行率を検討した。手術群は非手術群に比して、対側に内リンパ水腫を有さない一側メ病の両側メ病移行を抑制しない( $p=0.334$ )が、対側に無症候性内リンパ水腫を有する一側メ病の両側メ病移行を抑制する傾向( $p=0.093$ )を示した。

### (2) 難治例対応策

両側メ病のめまい発作完全抑制率について、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、両群間に有意差は認められなかった。

両側メ病的聴力成績は改善、不変、悪化の順に、悪聴耳手術群(n=55)は11例20.0%、41例74.5%、3例5.5%。良聴耳手術群(n=12)は2例16.7%、9例75.0%、1例8.3%。悪聴耳非手術群(n=24)は1例4.2%、12例50.0%、11例45.8%。良聴耳非手術群(n=10)は0例0.0%、2例20.0%、8例80.0%。悪聴耳(p<0.005)、良聴耳(p<0.05)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(改善+不変)成績が得られた。

#### D. 考察および結論

##### (1) 難治化予防対策

難メ病が精神疾患を伴う場合、1. 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である、2. 保存治療に精神疾患治療を併行しても、なお手術治療を必要とする症例は存在する、可能性が示唆された。本研究の限界は回顧的検討である点であり、今後は手術治療と精神・心理面のケアの効果を前向きにデザインした研究を進めていきたい。

内リンパ嚢手術の術後に、内リンパ水腫が回復して症状も改善している例のあることが示された。水腫が残っていても、めまいが改善している例があることから、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。水腫の改善する例では、それが手術による直接の結果かどうか、今後に症状の軽い例や非手術例での水腫画像の変化の情報が蓄積されてくることによって明らかになると思われる。

内リンパ嚢手術後のめまいが完全抑制されたか否かと、前庭機能改善・維持、水腫軽減と聴力改善は相関しないが、聴力改善・維持とは相関を認めた。内リンパ嚢手術後のめまい発作完全抑制は、必ずしも前庭機能改善や水腫軽減を介して得られているわけではないことが推察された。

手術群は非手術群に比して、対側に内リンパ水腫を有さない一側メ病的両側メ病移行を抑制しないが、対側に無症候性内リンパ水腫を有する一側メ病的両側メ病移行を抑制する傾向を示した。一側メ病的対側耳に関する感度の良い水腫検査の確立、水腫発生・メ病発症を効果的に予防する治療法の開発が重要である。

##### (2) 難治例対応策

両側メ病の手術群は非手術群に比して、めまい発作完全抑制成績に関して、有意差を認

めなかった。両側メ病では、元々めまい発作頻度は低いことによると考えられた。

聴力悪化防止に関して、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。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・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.* 1435: 91-98, 2012
- ・Kitahara-T, Horii-A, Uno-A, Imai-T, Okazaki-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.* 72: 221-226, 2012
- ・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* 39: 216-219, 2012
- ・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* 39: 356-360, 2012
- ・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* 39: 544-548, 2012
- ・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.* 71: 200-206, 2012
- ・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* 84: 71-76, 2012
- ・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, pp198-201, 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, pp88-94, 2012

## 2. 学会発表

・ Uno-A, Horii-A, Imai-T, Kitahara-T, Kamakura-T, Takimoto-Y, Osaki-Y, Watanabe-Y, Tanaka-H, Inohara-H. Endolymphatic hydrops detected by inner ear Gd-enhanced MRI, ECochG or glycerol test. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012

・ Kamakura-T, Ishida-Y, Nakamura-Y, Yamada-T, Kitahara-T, Takimoto-Y, Horii-A, Uno-A, Imai-T, Okazaki-S, Inohara-H, Shimada-S. Functional expression of TRPA1 and TRPV1 in rat vestibular ganglia. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012

・ Kitahara-T, Fukushima-M, Michiba-T, Ozono-Y, Imai-R, Horii-A, Uno-A, Imai-T, Okazaki-S, Kamakura-T, Takimoto-Y, Inohara-H, Balaban-CD. Adrenergic signaling in the rat eighth nerve after labyrinthectomy. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012

・ Imai-T, Masumura-C, Takeda-N, Kitahara-T, Uno-A, Horii-A, Nishiike-S, Shingai-Higashi-K, Okazaki-S, Kamakura-T, Takimoto-Y, Inohara-H. Differential diagnosis of pseudo-anterior canal type of benign paroxysmal positional nystagmus originating in posterior canal from true anterior canal type of benign paroxysmal positional nystagmus. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012

・ Takimoto-Y, Imai-T, Takeda-N, Uno-A, Horii-A, Kitahara-T, Nishiike-S, Koizuka-I, Shingai-K, Masumura-C, Okazaki-S, Kamakura-T, Maekawa-C, Inohara-H. Three-dimensional vestibulo-ocular reflex in eccentric rotation can evaluate the otolith function in humans. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012

・ Okazaki-S, Nishiike-S, Watanabe-H, Imai-T, Uno-A, Kitahara-T, Horii-A, Takeda-N, Inohara-H. Postural habituations to repeated optic flow stimulation in gait termination. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012

・ Iwamoto-Y, Imai-T, Takeda-N, Uno-A, Horii-A, Kitahara-T, Nishiike-S,

Higashi-Shingai-K, Masumura-C, Okazaki-S, Kamakura-T, Takimoto-Y, Inohara-H.

Translation from continuous horizontal nystagmus to geotropic positional nystagmus. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012

・ Kitahara-T, Fukushima-M, Michiba-T, Ozono-Y, Imai-R, Tomiyama-Y, Inohara-H. Is tinnitus an inner ear pain? 14th World Congress on Pain in Milan, August, 2012

・ 福嶋宗久、北原 紘. 瘻孔症状を伴う難治性めまいに対する外科治療の経験. 第22回日本頭頸部外科学会、H24.01

北原 紘、福嶋宗久、道場隆博、大畠和也、大藪芳之. 難治例に対する内リンパ嚢開放・ステロイド局所投与および再発例に対する後鼓室開放・蝸牛窓ステロイド留置. 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会、H24.05

・ 古川雅史、北原 紘、笹井久徳、北村公仁、伊東真人、三代康雄、阪上雅史、猪原秀典. 難治性メニエール病における精神疾患の合併. 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会、H24.05

・ 宇野敦彦、堀井 新、大崎康宏、鎌倉武史、今井貴夫、滝本泰光、西池季隆、北原 紘、猪原秀典. 難治性メニエール病の内耳造影MRI所見. 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会、H24.05.

・ 今井貴夫、宇野敦彦、堀井 新、北原 紘、猪原秀典. 当科での良性発作性頭位めまい症に対する半規管遮断術施行症例の検討. 第22回日本耳科学会、H24.10

・ 北原 紘、宇野敦彦、今井貴夫、前川千絵、猪原秀典、堀井 新、土井勝美. ヒト内リンパ嚢のストレス感受性と水代謝. 第71回日本めまい平衡医学会、H24.11

## F. 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。

## G. 健康危険情報について なし

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、メニエール病難治例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、難治性メニエール病（7症例）に対して、ゲンタマイシン鼓室内注入療法を施行し、治療前後の聴力経過、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2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、入院のうへ、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。6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。ゲンタマイシン鼓室内注入療法施行後、群発していためまい発作は全症例で消失あるいは減少した。またアンケート調査の結果も、再発症例1例以外では改善傾向を示し、再発症例も2クール施行後改善した。ゲンタマイシン鼓室内注入療法施行前後の患側耳、気導聴力は、3症例（42.9%）で難聴を認めなかったものの、2クールを施行した1症例、他3症例の計4症例（57.1%）で、高音域を中心に聴力低下をきたした。投与終了後も難聴が進行するdelayed ototoxicityについては、今回の追跡調査期間内においては、全症例で認めなかった。施行後、2症例が両側化した。追加の内服加療および対側耳鼓膜換気チューブ留置にてめまい発作のコントロールがついている。メニエール病難治例に対し、ゲンタマイシン鼓室内注入療法は、めまい発作をコントロールする上では有用であった。高度感音難聴を来たした症例はなく、delayed ototoxicityも認めなかったが、半数以上の症例で聴力の低下を認めたことより、難治性メニエール病に対して、本手法を安易に選択することは厳に避けるべきと思われた。

#### A. 研究目的

難治性メニエール病に対して、ゲンタマイシン鼓室内注入療法を施行し、治療前後の聴力に対する影響ならびに、めまい・ふらつきの改善度について検討を加えた。

#### B. 研究方法

対象は、2010年4月1日～2012年10月31日の30ヵ月間に、めまいを主訴に聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科を受診した初診患者2323名中、メニエール病と診断された患者126症例（5.4%）の中で、ゲンタマイシン鼓室内注入療法を施行した7症例（5.1%）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。メニエール病の病態について説明し、考える

る治療選択肢すべてを提示したうへ、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。ゲンタマイシンの鼓室内投与については、shot gun法を用いた。

症例：（症例1）47歳 男性 平成17年8月発症の右メニエール病、（症例2）28歳 男性 平成19年1月発症の右メニエール病、（症例3）50歳 女性 平成20年1月発症の左メニエール病、（症例4）32歳 女性 平成21年10月発症の左メニエール病、（症例5）73歳 男性 平成20年8月発症の右メニエール病、（症例6）41歳 男性 平成17年8月発症の右メニエール病、（症例7）42歳 女性 平成19年12月発症の右メニエール病。

症例1～3、5～7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、2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、同様のプロトコールで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、わからない』の6段階評価で、各々を5点～1点、『わからない』を3点と点数化した。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

ゲンタマイシン鼓室内注入療法を施行後、群発していためまい発作は全症例で消失あるいは減少した。またアンケート調査の結果は、症例4の1クール施行後は、アンケートの5因子とも、不変および増悪、症例6でめまいを増悪させる身体の動き、身体行動の制限において不変であった以外、他の5症例(71.4%)において、改善を認めた。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6症例(85.7%)において、改善を認めた。症例4は2クール施行後改善したことから、全症例において、改善傾向を示した。ゲンタマイシン鼓室内注入療法施行前後の患側耳、気導聴力は、3症例(42.9%)で難聴を認めなかったものの、2クールを施行した1症例、他3症例の計4症例(57.1%)で、6分法で10.0～24.2dB (17.6dB)の

聴力低下をきたした。追跡調査期間内に、投与終了後も障害が進行するdelayed ototoxicityについては、全症例で認めなかった。7症例中2例(28.6%)が施行後、両側メニエール病に移行した。

### D. 考察

ゲンタマイシン鼓室内注入療法のみめまいの改善率は、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全症例で消失あるいは減少した。施行後2症例については、両側化したのが、内服および施行対側耳への鼓膜換気チューブ留置にて、めまい発作のコントロールがついている。10～30%において両側化する可能性があるとの報告もあるが、保存的加療でコントロールがつかないめまい発作が改善し、長期にわたり医療から解放される可能性が高いことを考慮すると、ゲンタマイシン鼓室内注入療法は、めまい症状の消失ならびに軽減による患者の日常生活改善を得ることができるという点においては、有用な治療法の1つと考えられた。聴力障害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、4症例(57.1%)で高音域での聴力低下を認めた。高度難聴をきたした症例はなく、難聴も高音域が中心であった。しかしながら、半数以上の症例において、高度ではないにせよ聴力の低下を認めたことから、本手法を安易に選択することは厳に避けるべきと思われる。

### 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、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について検討を加えた。メニエール病難治例に対する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上では有用であった。高度感音難聴を来した症例はなく、delayed ototoxicityも認めなかったが、半数以上の症例で聴力の低下を認めたことより、難治性メニエール病に対して、本手法を

安易に選択することは厳に避けるべきと思われる。

(予定を含む。)

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

・深澤雅彦、三上公志、阿久津征利、斎藤 晋、  
宮本康裕、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22回日本耳科学会総会・学術講演会，  
2012, 10, 愛知。

##### 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

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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. 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長期成績の比較研究

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の長期成績では、難治性内リンパ水腫疾患に治療開始後24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. 体平衡調節に関わる高次機能の研究

直立姿勢制御に関わる高次機能に関して、EquiTest® 実施中に動的な姿勢制御中の大脳皮質活動を近赤外線分光法（NIRS）により検討した。直立姿勢維持中に体性感覚および視覚入力の方が減弱すると体平衡調節のため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。

4. 難治性メニエール病の治療効果判定に関する研究

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ひと月単位の平均めまい発作回数の経時的観察は、難治性内リンパ水腫疾患での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。

A. 研究目的

1. 厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究班による疫学調査により、本邦の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が明らかとされてきた。今回は、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した。

2. 中耳加圧療法は、生活指導、薬物療法などの保存的療法に抵抗する難治性内リンパ水腫疾患に対して手術的・前庭破壊的治療の前段階として行われる低侵襲な治療法である。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が、Meniett® との比較研究は少なく、長期成績を比較した報告はない。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の長期成績を比較検討した。

3. 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未だ明らかでない。そこで直立姿勢保持中の大脳皮質活動を測定可能な近赤外線分光法（NIRS）を用い、動的姿勢制御中の大脳皮質活動を研究したので報告する。

4. 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出来ない。

そこで発作終息のための新たな指標としてひと月単位の平均めまい発作回数を検討した。

## B. 研究方法

1. メニエール病の英学的特徴の経年変化を明らかにするため定点観測的に2種類の疫学調査を継続調査した。まず、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。次に、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。

2. 2000年9月12日から2009年12月15日に富山大学および関連病院耳鼻咽喉科を受診し、保存的治療に抵抗してめまい発作を繰り返して中耳加圧療法を開始、2年以上経過観察を行った難治性内リンパ水腫疾患患者24例とした。Meniett<sup>®</sup>使用例は14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12～18ヵ月、治療後19～24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. 刺激装置としてNeuroCom社製EquiTest<sup>®</sup>を用いた。被験者(健常成人 N=11)はNIRS計測用ヘッドキャップ(FLASH-PLAS ; 島津製作所製)を着用し、測定領域は頭頂部から右側頭部として計50チャンネルから記録した。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。

4. 2011年までに富山大学耳鼻咽喉科を受診し、鼓膜マッサージ機による中耳加圧療法を施行した難治性内リンパ水腫疾患患者16例を対象とした。症例毎に治療前後のひと月単位の平均めまい発作回数を算出、推移を観察した。

## 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、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. 治療前のめまい発作回数は、Meniett<sup>®</sup>使用例では15.1回、鼓膜マッサージ機使用例では26.6回であった。両治療器とも治療後13ヵ月～18ヵ月および治療後19ヵ月～24ヵ月のめまい発作回数は使用前に比べて優位に減少していた。治療前最悪平均聴力レベルでは、Meniett<sup>®</sup>使用例では56dB、鼓膜マッサージ機使用例では73dBであった。両治療器とも治療後13ヵ月～18ヵ月および治療後19ヵ月～24ヵ月の聴力は治療前と有意差を認めなかった。中耳加圧療法治療器による副作用はみられなかった。

3. 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。

4. 鼓膜マッサージ機使用例16例中11例で治療開始3ヶ月にてめまい発作の群発化が消息していた。

## D. 考察

1. 比較的受療圏が限定された特定地区調査および班員施設調査を行い、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継続的に検討を行った。糸魚川市調査による有病率は人口10万人対74.0人であり、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。罹患率は人口10万人対8.5人であり、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生患者の特徴は、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