

いた。したがって今回の調査からも、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。

2. 中耳加圧治療は、保存的治療に抵抗してめまいをくり返す難治性内リンパ水腫疾患に対して用いられる。米国ではこの低侵襲な治療法は、内リンパ嚢開放術や前庭神経切断術などの外科的治療やアミノ配糖体抗生剤鼓室内投与による薬物学的迷路破壊術を行う前段階の治療として位置づけられている。本邦でも 2011 年に発表されたメニエール病診療ガイドラインでも保存的療法に続く段階的治療法として紹介されており、新しい内リンパ水腫治療法として期待されている。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をもっている。今後、さらに症例を増やすとともに長期経過を観察し、鼓膜マッサージ機の有用性を明らかにする必要がある。

3. SOT5 および 6 では 3 つの右側頭部領域で有意な血流上昇が認められた。これらは、これまでのヒト脳機能画像研究で報告された前庭覚関連大脳皮質に一致していた。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。この際、自己運動認知の際の感覚の重みを、正常である前庭覚によりシフトした結果、前庭覚関連大脳皮質に強い賦活化を示したものと考えられた。

4. めまい係数は治療後の月平均めまい発作回数を治療前と比較する指標であり、治療後の評価期間は治療後 1~12 ヶ月（日本めまい平衡医学会）と 18~24 ヶ月（AAO-HNS）の 2 種類が用いられる。一定期間内のめまいを一括して評価するため、めまい発作の終息時期の判断には有効ではない。治療開始日より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の終息時期の判断に有用性が高く、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ことが評価可能であった。

## E. 結論

1. 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 94320 人、新規患者数は 10834 人と推定された。今後とも疫学的研究を継続することで、本邦メニエール病の特徴における普遍性をより一層明確化していく必要がある。

2. 難治性内リンパ水腫疾患に対する 2 種類の中耳加圧療法は同等の治療効果があることが明らかとなった。鼓膜マッサージ機は、換気チューブ挿入を必要としないため、Meniett<sup>®</sup>使用時に比べ患者への侵襲性がより少ない。鼓膜マッサージ機による中耳加圧療法が段階的治療に加わることで治療の選択肢が増えることが期待される。

3. 近赤外線分光法測定装置（NIRS）を用いて、動的姿勢制御を行っている際の大脳皮質応答を記録した。姿勢保持に必要な視覚・前庭覚・体性感覚の 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。今後、中枢性代償の機序の解明のため前庭障害患者での高次機能の関与を明らかにしていくことが必要である。

4. めまい発作の終息時期を推定するために、ひと月単位の平均めまい発作回数の経時的变化の評価は新たな治療効果判定に役立つ可能性がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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 内藤泰（編）めまいを見分ける 332 頁 中山書店 東京 2012
2. 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 補 134: 28-33, 2012.
3. 將積日出夫: 動的体平衡検査 Entoni 141:30-34, 2012.

### 2. 学会発表

1. 將積日出夫、渡辺行雄、十二町真樹子、浅井正嗣、藤坂実千郎 難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧療

法の比較.

第 113 回日本耳鼻咽喉科学会. 新潟 2012, 5.

2. 藤坂実千郎, 將積日出夫, 渡辺行雄  
半規管内蔵頭部モデルによる良性発作性頭位めまい症に対する頭位治療への教育効果. 第 74 回耳鼻咽喉科臨床学会. 東京, 2011, 7.
3. 將積日出夫  
VEMP 基礎実験の可能性  
第 71 回日本めまい平衡医学会. 東京, 2012, 11

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
(出願状況)

出願番号：特願 2012-83881

出願日：平成 24 年 4 月 1 日

出願人：大野興業

発明者：將積日出夫、藤坂実千郎、大野秀則、杉山久幸

発明の名称：良性発作性頭位めまい症の治療教育用器具及びその製造方法

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

## 研究要旨

椎骨脳底動脈循環不全は、画像検査で器質的病変を検出できない一過性の脳虚血のため、メニエール病などの内耳性めまい疾患との鑑別に難渋することが多い。前庭神経核の興奮性を制御する入力系として前庭小脳に着目し、一過性脳虚血に対するニューロンの反応を検討した。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は増加する。NMDA型グルタミン酸受容体を介した脱分極がUnipolar brush cellの自発発火をもたらし、顆粒細胞さらにはプルキンエ細胞の興奮性入力の増加につながると考えられた。

メニエール病難治例では、ストレス回避が発作予防に有効と報告されている。精神的なストレスを抱えてうつ傾向に陥っている症例も多いが、多忙で身体的なストレスや疲労感を訴える症例も存在する。疲労マーカーとして唾液中のヘルペスウイルス DNA を定量したところ、精神ストレスは少なく身体ストレスが多いと推測される症例のみに増加していることが明らかになった。

## A. 研究目的

- ①前庭小脳Unipolar brush cellの一過性虚血に対する反応を調べる。
- ②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

### ①前庭小脳の一過性虚血

生後3-4週齢のWisterラット前庭小脳矢状断のスライス標本を作製し、lobule IX-Xに存在する顆粒細胞(GC)およびunipolar brush cell(UBC)に $\sim 5\text{M}\Omega$ のガラス管電極を押し当て、patch-clamp法による測定を行った。一過性の虚血負荷を再現するため、細胞外液を酸素なし(N<sub>2</sub>+CO<sub>2</sub>ガス)、グルコースなし(sucroseで浸透圧調整)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り出した。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をOGD刺激の途中で投与してニューロンの反応を調べた。

### ②唾液中ヘルペスウイルスDNAの検出

説明と同意を得た難治のメニエール病確実例患者6名(男3名、女3名)から唾液を採取した。綿を1分間咀嚼し唾液を染みこませ、遠心分離の後にQIAamp Virus spin kit(Quiagen社)で唾液に含まれるウイルスDNAを精製した。

Loop mediated isothermal amplification(LAMP法)を用い、特異的ヘルペス7ウイルス primer、dNTP mix、DNA polymeraseらを含んだ溶液にtemplateを添加してDNA増幅反応を行った。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。

各症例の精神ストレスを測定するために、うつ病の質問紙票(Zungによる抑うつ尺度自己評価尺度SDS、東邦大式抑うつ尺度SRQ-D)による点数化を行った。

### (倫理面への配慮)

実験動物については、群馬大学医学部の動物実験倫理委員会にて承認されている。患者からの唾液サンプル採取は、研究用途で使用する説明と同意の下で同意書に署名して行われている。

## C. 研究結果

### ①前庭小脳の一過性虚血

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。グルタミン酸受容体拮抗薬をOGDによる一過性虚血刺激の途中で投与すると、UBCの自発発火は抑制された。OGD刺激で観察される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。

#### ②唾液中ヘルペスウイルスDNAの検出

6人中3人は質問紙票によるうつ病スコアが著しく低く、精神的なストレスは少ないと判断された。3人はうつ傾向にあると判断された。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相当疲れていると訴えた。うつ傾向でヘルペスウイルスが検出されなかった3人は、望まない仕事や部署への配置と職場の人間関係に悩んでいた。

### D. 考察

#### ①前庭小脳の一過性虚血

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る。興奮性介在ニューロンであるUBCの自発発火の増加は、顆粒細胞の興奮性を上昇させ、結果的にプルキンエ細胞の興奮性入力 of 顕著な増加につながったと考えられる。このメカニズムは、前庭小脳に非常に特異的であり、同部位の虚血に対する脆弱性に関与するメカニズムとして重要である。

#### ②唾液中ヘルペスウイルスDNAの検出

唾液中のヘルペスウイルスDNAは、疲労のバイオマーカーとして近年注目されている。特にヘルペスウイルス7は、長期間蓄積された疲労に特異性が高いと報告されている。普段はCD4+ T細胞に潜伏感染しているヘルペスウイルス7は、身体疲労が蓄積して体の恒常性が崩れると、宿主から逃げ出すように増殖して体外に放出されると推測されている。

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から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。

### E. 結論

#### ①前庭小脳の一過性虚血

OGDによる一過性虚血による前庭小脳プルキンエ細胞の自発性興奮性シナプス後電流の増加は、興奮性介在ニューロンであるUBCの自発発火の増加を介した現象であった。

#### ②唾液中ヘルペスウイルスDNAの検出

精神的ストレスがないメニエール病でも、身体疲労が蓄積してストレスになっている可能性がある。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

宮下元明, 岡宮智史, 高安幸弘, 高橋克昌, 近松一朗. 方向交代性下向性頭位眼振を認めた非内耳性めまい症例. 第71回日本めまい平衡医学会学術講演会, 2012. 11. 東京.

紫野正人, 高安幸弘, 高橋克昌, 近松一朗. 内側前庭神経核ニューロンのタイプによる虚血に対する反応の差異. 第71回日本めまい平衡医学会学術講演会, 2012.

### 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 メニエール病の病態の解明と新しい治療法の開発に対する基礎的検討として、マウスを用い内耳、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。その結果、メニエール病のめまい発作の発症にはアクアポリン、バゾプレッシンが大きく関与することが明らかとなった。また、メニエール病の発症機序の解明と新しいモデル動物の開発の基礎的研究としてバゾプレッシンによる内リンパ水腫形成機構の解明を行い、今後の、メニエール病の新しい治療法の開発の基礎になるものと期待された。

## A. 研究目的

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の開発のための基礎的研究としてバゾプレッシンによる内リンパ水腫形成機構の解明を行った。

## B. 研究方法

### 1) AQPの前庭器での局在

実験にはプライエル反射正常のCBA/Jマウス、8週齢（体重約25g）を使用した。動物はネンブタールによる深麻酔下に4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定後、断頭、側頭骨を摘出した。試料はEDTAにて脱灰後、4 $\mu$ mの厚さで凍結切片を作製、AQP0-12、V2Rに対する抗体（抗AQP0抗体：Acris Antibodies GmbH、抗AQP1, 3, 4, 5, 6, 8, 9抗体：Santa Cruz biotech、抗AQP2, 7, 10, 11, 12抗体：Novus Biologicals、抗V2R抗体：Thermo scientific）を用いて、免疫染色を行い蛍光顕微鏡にて観察した。

### 2) バゾプレッシン投与による新しいメニエール病モデル動物の開発

実験にはプライエル反射正常、8週齢のCBA/Jマウス（有色）ならびにICR（アルビノ）マウスを使用した。動物は3群に分け、group 1はCBA/Jマウスにバゾプレッシン（VP）50 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/kgを1日1回、14日間連日皮下投与した。これらの動物は薬剤の最終投与終了1日後に深麻酔下に断頭、側頭骨を摘出、4%パラホルムアルデヒドにて固定後、EDTAで脱灰、エタノール系列にて脱水後、水溶性レジン（JB-4<sup>®</sup>）にて包埋した。その後、通常の方法で切片を作製し、光学顕微鏡にて形態学的観察を行なった。

（倫理面への配慮）

実験に際しては広島大学動物実験等規則に従い、同委員会の承認（承認番号A10-53）を受けて行なった。

## C. 研究結果

### 1) AQPの前庭器での局在

今回の検討では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。支持細胞にはAQP4, 6, 7, 8, 12が認められ、上皮化の神経ではAQP0-2, 5, 7, 9-12が発現し、基底膜ではAQP4, 6が認められた。前庭神経節細胞ではすべてのAQPとV2Rが発現しており、神経線維にはAQP0, 1, 3, 5-9, 12、V2Rが認められた。暗細胞ではすべてのAQPとV2Rが認められ、AQP1はapicalとbasolateral、AQP2はbasolateral、AQP3はbasal、AQP4はapicalとbasolateral、AQP7, 8, 9はapical、AQP0, 5, 6, 10, 11, 12は細胞質に発現していた。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。

2) バゾプレッシン投与による新しいメニエール病モデル動物の開発

group 1: バゾプレッシン 5 日間投与 (CBA/J マウス)

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。内リンパ水腫は上方回転に加えて下方回転でも認められ、下方回転ではライスネル膜の folding もしばしば認められた。前庭器では卵形囊、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。内リンパ囊の観察では内リンパ腔の大きさは拡大しており、上皮細胞の丈は低くなり、LIS は縮小していた。

group 2: バゾプレッシン 14 日間投与 (CBA/J マウス)

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 日間投与動物との比較で殆ど差は認められず、内リンパ水腫の程度にも有意差は認められなかった。

group 3: バゾプレッシン 14 日間皮下投与 (ICR マウス)

VP の 2 週間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の発現を認め、CBA/J マウスよりも有意に内リンパ水腫の程度が強く、ライスネル膜の folding も軽度であった。前庭器では卵形囊、球形囊、半規管では内リンパ腔の拡大が認められ、CBA/J マウスとの比較ではその程度は卵形囊では有意に大きく、球形囊では大きい傾向が認められ、半規管では差は認められなかった。内リンパ囊の観察では内リンパ腔の大きさは CBA/J マウスよりも拡大していた。

## D. 考察

### 1) AQP の前庭器での局在

AQP は腎臓では水の再吸収に関与し、内耳でも水代謝に関連することが示唆されているが、感覚細胞では AQP0, - 3, 5, 9 - 12 が認められ、これまでの報告を合わせると、AQP0 は感覚細胞の活動性の調節、AQP2 は前庭器での神経伝達、AQP9 は感覚細胞のエネルギー代謝に関係していることなどが考えられた。支持細胞では AQP4, 6, 7, 8, 12 が認められ、AQP4 は水、イオンの恒常性の維持し、支持細胞の  $K^+$  の上昇を相殺、AQP6 は酸塩基平衡の維持、AQP7 は内リンパでの  $K^+$  代謝の調節、AQP8 は AQP4 と共同して水分代謝の調節を行うな

どの機能が示唆された。前庭神経節の AQP も神経伝達機構に関与していることが考えられ、特に AQP1, 2 は前庭での神経伝達、AQP9 は前庭神経節細胞のエネルギー代謝や細胞容積の調節に関与していると思われた。一方、暗細胞でもすべての AQP が認められたが、同様に内リンパの産生を行い、形態学的にも類似している血管条で AQP0, 1, 2, 3, 6, 7, 9, 11 が認められていることを考えると、暗細胞での内リンパの産生に関して、AQP2, 3 は水分輸送、AQP6 は水とイオンの輸送や細胞内水分調節、AQP7 は水分輸送経路の exocytosis に関与し、AQP9 は細胞の内リンパ腔側での水分輸送に関与することなどが考えられた。血管条で認められていない他の AQP (AQP4, 5, 8, 10, 12) についてはその機能は未だ明らかではないが、例えば、耳石の代謝に関する  $Ca$  イオン (耳石) の吸収に関与している可能性などが考えられた。内リンパ囊では AQP5 以外のすべての AQP が認められたが、内リンパの吸収に関して、AQP2, 3, 4, 6, 7, 8 は水分輸送に、AQP9 は様々な代謝産物の移動に、AQP1, 6, 8, 9 は基底膜での水分輸送に関係することなどが示唆された。

### 2) バゾプレッシン投与による新しいメニエール病モデル動物の開発

我々はメニエール病モデル動物の作成において、内リンパの分泌過剰を起こす方法に VP を用いているが、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良く知られている。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、内リンパ囊、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。この理由を明らかにするために、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極端に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。また、今回、マウスの種差により内リンパ水腫の形成の程度に差があることが明らかとなった。具体的には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。この理由として、音響外傷<sup>1)</sup>やアミノ配糖体による内耳障害はアルビノ動物で強く認められ、内耳でのメラ

ニンがフリーラジカルによる障害を軽減している可能性があるとされている。実際、我々は、フリーラジカルの制御により内リンパ水腫の形成が抑制されることを明らかにしており、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いていることが考えられた。

#### E. 結論

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の前庭器での局在を免疫組織学的に検討した結果、卵形嚢、球形嚢、半規管、内リンパ嚢で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投与によるメニエール病モデル動物ではVPの長期投与においても内リンパ水腫の増大は認められず、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。また、内耳のメラニンが内リンパ水腫の形成抑制に働いていることが考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・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 26:28-31,2012.

・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 132: 807-813,2012.

・工田昌也：高齢者のめまい。肥塚 泉 編、“知りたい”めまい “知っておきたい”めまい薬物治療、全日本出版協会、東京、pp49-57,2012

##### 2. 学会発表

・工田昌也、平川勝洋：マウス前庭器におけるアクアポリンの発現。第 71 回日本めまい平衡医学会。11月28日、2012年、東京

・工田昌也：めまい薬の上手な使い方。第 130 回広島市薬剤師生涯教育研修会。8月5日、2012年、広島

・工田昌也：メニエール病の治療—基礎的研究をもとにして。第 103 回大阪府耳鼻咽喉科医会講習会。10月27日、2012年、大阪

#### H. 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

#### 研究要旨

ラムゼイ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を用いてハント症候群患者の内耳道内の上・下前庭神経と蝸牛神経の造影効果を検討した。ハント症候群患者のめまい、CPと上前庭神経の造影に有意な関連を認めることから、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。再活性化したVZVがfacio-vestibular anastomosisを介して顔面神経から上前庭神経へ感染することにより、上前庭神経炎が引き起こされると推定した。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。再活性化したVZVがfacio-vestibular anastomosisやOort's anastomosisを介して、蝸牛神経へ感染することにより蝸牛神経炎が引き起こされると推定した。

#### A. 研究目的

ハント症候群は顔面神経の膝神経節に潜伏感染した水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）の再活性化によって発症し、3主徴として末梢性顔面神経麻痺、耳介帯状疱疹、めまい・難聴などの第8脳神経症状を呈する疾患である。めまいを呈するハント症候群の半規管麻痺（CP）の回復率は40%であり、CPが残存した60%のうち高度CP症例では誘発性のめまいと頭振後眼振が持続して予後不良である。一方、前庭神経炎は、原因不明の急性末梢性前庭機能障害により発症する疾患で、大きなめまい発作は1回のみで、温度刺激検査でCPを呈する。前庭神経炎のCPの回復率は約40%であり、CPが残存した約60%の症例では誘発性のめまいと頭振後眼振が持続して予後不良である。ところが、内耳障害と考えられているめまいを伴う突発性難聴のCPの残存率は約60%であるが、日常生活に支障となるめまいや眼振が持続する症例は少ない。このようにハント症候群のめまいは前庭神経炎のめまいに類似し、めまいを伴う突発性難聴とは異なっていることから、ハント症候群のめまいが前庭神経障害により発症する可能性が考えられる。

一方、ハント症候群の難聴は高音域の感音難聴のことが多いが、予後良好で短期間で改善する。一般に内耳障害による高音域の感音難聴の予後は不良であることから、ハント症候群の難聴の発症機序は不明である

本研究では、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、ハント症候

群患者の造影MRIから内耳道に垂直な断面の画像を再構築した。この画像により、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した。さらに、上下前庭神経の造影効果とCPおよび蝸牛神経の造影効果と感音難聴の関連についても検討した。

#### B. 研究方法

対象は末梢性顔面神経麻痺、耳介帯状疱疹およびめまいや難聴を伴うハント症候群14例（男性：8例、女性：6例、平均年齢：62.6歳）である。12例がめまいを、10例が難聴を、8例がめまいと難聴の両方を伴っていた。発症から1週間以内にメチルプレドニゾロンとバラシクロビルによる治療を行った。

臨床検査として、以下の検査を行った。1) House-Brackmann Gradeを用いた顔面神経麻痺のスコア評価、2) 誘発筋電図検査（ENoG: electroneurography）、3) 温度眼振検査：20%/sec以下を半規管麻痺（CP）と評価、4) 聴力検査：2000Hz、4000Hz、8000Hzにおける健側と患側との聴力レベルの差の平均。

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。ハント症候群発症からMRI撮影までは平均25日であった。

#### C. 研究結果

めまいを伴うハント症候群12例において、

全例が温度眼振検査で CP を認め、内耳道造影 MRI では 11 例が上前庭神経に造影効果を認めた。しかし、下前庭神経に造影効果を認めたのは 1 例だけであった。このようにめまい、CP と上前庭神経の造影には有意な関連 ( $P < 0.01$ ) 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。

症例 8 は 60 歳の女性。Grade VI の顔面神経麻痺とめまい、CP を認め、内耳道造影 MRI では上前庭神経だけが造影された。この症例のめまいは上前庭神経炎によるものと考えられた。発症から MRI 撮影まで 27 日が経過しており、顔面神経は造影されなかった。症例 4 は 45 歳、女性。Grade VI の顔面神経麻痺とめまい、CP を認め、内耳道造影 MRI では、顔面神経と上前庭神経の両方が造影された。この症例のめまいも上前庭神経炎によるものと考えられた。症例 1 は 72 歳、女性。Grade VI の顔面神経麻痺とめまい、CP、高度感音難聴を認め、内耳道造影 MRI では顔面、上前庭、下前庭、蝸牛神経全てが造影された。この症例のめまいには上前庭神経炎だけではなく、上前庭神経から VZV が下前庭神経に感染した下前庭神経炎も関与していると考えられた。

難聴を伴うハント症候群 10 例のうち 4 例に中等度から高度難聴を認め、そのうち 3 例で蝸牛神経に造影効果を認めた。蝸牛神経に造影効果を認めた中等度難聴の 2 例と高度難聴の 1 例では、難聴は改善しなかった。一方、軽度の高音障害型感音難聴を認めた 6 例では、全例で蝸牛神経が造影されず、難聴は 2 か月以内に改善した。すなわち、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 例では聴力改善は得られなかったことから、ハント症候群の難治性難聴は蝸牛神経炎によるものと考えられた。

症例 1 は 72 歳、女性。Grade VI の顔面神経麻痺とめまい、CP、難治性の高度感音難聴を認め、内耳道内の 4 つの神経の全てが造影された。この症例では再活性化した VZV が顔面神経から、上前庭神経、下前庭神経を介して、蝸牛神経に感染したと考えられた。しかし、66 歳、男性の症例 8 では Grade VI の顔面神経麻痺、めまい、CP、難治性の中等度感音難聴を認め、顔面、上前庭、蝸牛神経が造影されましたが、下前庭神経は造影されませんでした。この症例では、VZV がどのような経路で蝸牛

神経に感染したか不明である。

#### D. 考察

本研究の結果、めまいを伴うハント症候群において、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。顔面神経と上前庭神経の間には facio-vestibular anastomosis と呼ばれる神経吻合がある。ハント症候群は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られた。上・下前庭神経は中枢側では接しており、VZV が上前庭神経から下前庭神経へも感染する可能性が考えられる。しかし、上前庭神経の方が下前庭神経より神経が長く、神経管が細く狭窄部位があるため、神経炎の際に上前庭神経の方が虚血に陥りやすいと推定した。

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。再活性化した VZV が蝸牛神経に感染する経路としては、顔面神経の膝神経節で再活性化した VZV が facio-vestibular anastomosis を介して顔面神経から上前庭神経に感染し、上前庭神経と下前庭神経との間に吻合は存在しないが、両神経は中枢側で接しており下前庭神経へ感染する可能性が考えられる。一方、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。

Grade VI の高度顔面神経麻痺を呈したハント症候群 8 例のうち、4 例において内耳道造影 MRI で顔面神経に造影効果を認めたが、造影効果と顔面神経麻痺の程度や予後に相関は認められなかった。ハント症候群の造影 MRI に関する過去の報告では、顔面神経麻痺発症後 1 週間から 2 週間にかけて内耳道内の顔面神経が造影されると報告されている。本研究では、MRI 撮影時期が顔面神経麻痺発症から平均 25 日であったことから、内耳道の顔面神経の造影が 4 例でしか見られなかったと考えられた。

## E. 結論

ラムゼイ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を用いてハント症候群患者の内耳道内の上・下前庭神経と蝸牛神経の造影効果を検討した。ハント症候群患者のめまい、CPと上前庭神経の造影に有意な関連を認めることから、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。再活性化したVZVがfacio-vestibular anastomosisを介して顔面神経から上前庭神経へ感染することにより、上前庭神経炎が引き起こされると推定した。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。再活性化したVZVがfacio-vestibular anastomosisやOort's anastomosisを介して、蝸牛神経へ感染することにより蝸牛神経炎が引き起こされると推定した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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.*, 132:614-617, 2012.
- 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*, 39:216-219, 2012.
- 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*, 39:544-548, 2012.
- 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.
- Azuma T, Nakamura K, Takahashi M, Ohya S, Toda N, Iwasaki H, Kalubi B, Takeda N: Mirror biofeedback rehabilitation after administration of single dose of botulinum toxin for treatment of facial synkinesis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 146:40-45, 2012.
- Mizuguchi H, Terao T, Kitai M, Ikeda M, Yoshimura Y, Das A, K, Kitamura Y, Takeda N, Fukui H: Involvement of PKC/ERK/p101 (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP) 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 up-regulation of histamine H1 receptor. *Sci. Rep.*, 2:916, 2012.
- 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 ooze が疑われた外リンパ特異蛋白CTP陽性の耳性髄液漏症例。 *Otol Jpn* 23: 274-279, 2012.
- 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.* 31: 113115, 2012.
- 佐藤 豪、武田憲昭：良性発作性頭位めまい症。 *Clinical Neuroscience* 30: 696-873, 2012.
- 武田憲昭、佐藤 豪：めまいとEBM。 *JOHNS* 28: 167-171, 2012.

・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 141: 45-49, 2012.

・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 139: 39-43, 2012.

・武田憲昭：MPO-ANCA 関連中耳疾患の取り扱い. 日耳鼻会報 115: 932-933, 2012.

・武田憲昭：メニエール病 up date：診断ガイドライン. 耳喉頭頸 84: 985-988, 2012.

・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. 140: 2050-2061, 2012.

・武田憲昭：メニエール病. 今日の治療指針 2012 年版. 医学書院：1256-1257, 2012.

・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. 中山書店：189-190, 2012.

・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. 中山書店：191-192, 2012.

・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. 中山書店：300-302, 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. 全日本病院出版会：88-94, 2012.

## 2. 学会発表

・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. 14th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, 2012. 4, Kyoto.

・Takeda N: Pharmacological Management of Dizzy Patients. The First Asian Otology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otology, 2012. 6, Nagasaki.

・Sato G, Sekine K, Matsuda K, Takeda N: A risk factor for persistent positional vertigo after Epley maneuver in patients with benign paroxysmal positional vertigo.

27th Barany Society meeting, 2012. 6, Uppsala.

・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, 2012. 6, Uppsala.

・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, 2012. 6, Uppsala.

・S. Okazaki, S. Nishiike, H. Watanabe, T. Imai, A. Uno, T. Kitahara, A. Horii, N. Takeda, H. Inohara: Postural habituations to repeated optic flow stimulation in gait termination. 27th Barany Society meeting, 2012. 6, Uppsala.

・Y. Iwamoto, T. Imai, N. Takeda, A. Uno, A. Horii, T. Kitahara, S. Nishiike, K. 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, 2012. 6, Uppsala.

・Takeda N: Vestibular and cochlear neuritis in patients with Ramsay Hunt syndrome: a Gd-enhanced MRI study. Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum, 2012. 8, Roma.

・佐藤 豪、関根和教、松田和徳、武田憲昭：良性発作性頭位めまい症例の頭位めまいの消失機関を遷延させる因子の検討. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会, 2012. 5, 新潟.

・高橋美香、戸田直紀、東 貴弘、中村克彦、岩崎英隆、武田憲昭：ハント症候群における内耳道造影 MRI について. 第 35 回日本顔面神経研究会, 2012. 5, 福島.

・岡崎鈴代、西池季隆、渡邊 洋、今井貴夫、

宇野敦彦, 堀井 新, 北原 糺, 武田憲昭, 猪原秀典: 視運動性刺激が歩行停止時の頭部位置と速度に与える影響. 第71回日本めまい平衡医学会, 2012.11, 東京.

・滝本泰光, 今井貴夫, 宇野敦彦, 武田憲昭, 鎌倉武史, 岡崎鈴代, 西池季隆, 北原 糺, 堀井 新, 真貝佳代子, 肥塚 泉, 猪原秀典: 偏中心性回転で誘発される眼球運動の三次元解析を用いた評価. 第71回日本めまい平衡医学会, 2012.11, 東京.

・御堂義博, 今井貴夫, 宇野敦彦, 武田憲昭, 猪原秀典, 中前幸治: 加速度・角速度センサを用いた頭位置換法時の頭部姿勢推定. 第71回日本めまい平衡医学会, 2012.11, 東京.

・佐藤 豪, 松田和徳, 松岡百百世, 関根和教, 武田憲昭: めまいによりもたらされる日常生活障害に対する抗不安薬の改善効果. 第71回日本めまい平衡医学会, 2012.11, 東京.

・今井貴夫, 宇野敦彦, 西池季隆, 武田憲昭, 堀井 新, 北原 糺, 真貝佳代子, 増村千佐子, 岡崎鈴代, 鎌倉武史, 滝本泰光, 猪原秀

典: 中枢性方向交代性上向性眼振の特徴と末梢性方向交代性上向性眼振との鑑別. 第71回日本めまい平衡医学会, 2012.11, 東京.

・松田和徳, 今井貴夫, 佐藤 豪, 関根和教, 猪原秀典, 武田憲昭: 中枢性方向交代性下方向性眼振の時定数による病態の考察. 第71回日本めまい平衡医学会, 2012.11, 東京.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## H. 健康危険情報について

なし

#### 研究要旨

メニエール病確実例では、発症後わずか1年でめまいの頻度は急速に減少、発症後10年以内にめまいの頻度はほぼ一定となり、その後も20-30年目にかけて徐々に減少していく。一方で、発症後20年以上にわたって観察を行ったメニエール病確実例の聴力については、一側性および両側性メニエール病ともに、罹病期間が長くなるにつれて感音難聴が進行していく。メニエール病に対するさまざまな薬物治療の再発率は約30%で、こうした難治性メニエール病症例の一部はめまい制御を目的とする手術的治療を選択することになる。

手術的治療の中で、内リンパ嚢手術の再発率は短期で10-15%と良好であるが、長期では30-40%とされ、再手術や別の手術的治療が追加される。鼓室内GM治療や中耳加圧治療は、比較的侵襲が小さくEBMの蓄積が始まっているが、やはり20-30%の再発率が報告されている。前庭神経切断術と迷路破壊術の再発率は10%以下と極めて低率であるが、一方で、大きな侵襲を伴い、重篤な合併症や前庭代償不全の可能性が心配される。めまい制御とともに、メニエール病における感音難聴・耳鳴の制御に関しても、外科治療の有効性を検討する必要がある。

#### A. 研究目的

##### 1) メニエール病のめまい

メニエール病は内リンパ水腫をその病態とし、めまい・難聴・耳鳴・耳閉感などの症状を反復する疾患である。メニエール病の発症後、病期の進行に従いめまい発作の頻度がどのように変化するかについては、徐々に減少する、あまり変わらないとする両方の報告がある。米国AAO-HNSの診断基準に基づいてメニエール病確実例と診断された510症例（手術的治療なし）を対象に、20分間以上続くめまい発作の頻度を長期間追跡した研究によれば、発症後わずか1年でめまいの頻度は急速に減少、さらに年数の経過とともにますます減少し、発症後10年以内にめまいの頻度はほぼ一定となり、その後も20-30年目にかけて徐々に減少していくことが明らかになった。薬物治療によりめまい発作が良好に制御される症例が大部分である一方で、薬物治療に抵抗性を示しめまいを反復する症例が存在し、それらの症例の一部には外科治療が選択される。上記論文では、510例中103例（20%）が最終的に手術的治療の適応となったとしている。

##### 2) メニエール病の聴覚障害

病期の進行に伴い、難聴は徐々に増悪する

ことが知られている。メニエール病では、発症初期には低音部の感音難聴が特徴的であり、めまい発作期に聴力変動を繰り返すが、病期の進行に従い中音～高音部にも聴力低下を来とし、徐々に固定した水平型の感音難聴を呈するようになる。加齢変化による高音部の感音難聴を補正した解析でも、一側性メニエール病では、低音部でより著明ではあるが、中音域から高音部も含め全ての周波数で進行性の聴力低下が確認されている。内科治療の継続あるいは定期的な経過観察（自然経過）の過程でめまいは良好に制御され、一方で大部分の症例では固定化した感音難聴を呈するようになる。Belinchonらは、加齢変化による高音部の感音難聴を補正した上で、235症例のメニエール病確実例の聴力変化を長期にわたって観察し、①一側性および両側性メニエール病ともに、罹病期間が長くなるにつれて感音難聴が進行、②一側性メニエール病では、両側性と比較して、より急速に感音難聴が進行、③一側性では0-25-1kHzの低音部でより著明な聴力低下が進行、④両側メニエール病では、一側性と比較して、聴力はより良好で水平型が優位、などの特徴を報告した。

##### 3) 自然緩解とプラセボ効果

メニエール病は、回転性のめまい、難聴、

耳鳴、耳閉感を主たる症状とし、周期的にメニエール病の発作と自然緩解を繰り返す疾患である。「自然緩解」と「治療によるメニエール病の治癒」との見極めには中長期的な経過観察が必要となる。前述の通り、メニエール病の stage が進むにつれて回転性めまいは軽快する。すなわち、発作期に生じた難聴が緩解期には改善する「early fluctuant stage」ではめまいが頻発するのに対して、聴力レベルが水平型で約 60 dB に固定する「late neural stage」ではめまい症状は軽快・消失していく。治療担当者が扱う症例がいずれの stage に多く属するかによって、自然緩解の割合や治療後の再発率に大きな差が生じる可能性がある。米国 AAO-HNS の聴力レベルによる staging では、stage1&2 が「early fluctuant stage」、stage3&4 が「late neural stage」に相当すると考えても良い。一般的には、「early fluctuant stage」では主として薬物治療が選択され、「late neural stage」では手術的治療を選択する症例も含まれてくる。手術的治療を「early fluctuant stage」に適応とすることの是非については、今後の科学的な検討が求められよう。将来的には、遺伝子解析等によりいわゆる「予後不良群」と診断されたメニエール病症例に対して、「early fluctuant stage」での手術的治療を選択する時代が来るかもしれない。いずれにしても、治療効果の判定に際して、メニエール病の周期的な自然緩解と stage 分類による治療成績の違いを十分に理解しておく必要がある。

## B. 研究方法

外科治療によるめまい制御

薬物治療に反応しない難治性メニエール病の症例に対して、手術的治療が考慮されることになる。十分なインフォームドコンセントの後、最終的に手術的治療を決断する症例は、メニエール病症例の約20%とされている。手術的治療には以下に示す通りいくつかの選択肢があり、年齢、重症度、聴力レベル、対側耳の状態、社会的・経済的要素を検討した上で、どの治療を施行するかが決定される。

米国ANS (American Neurotology Society) の会員300名へのアンケート調査によれば、203名のANS会員より返答があり、保存的治療の後に最初に施行する手術的治療として50%

が内リンパ嚢手術、38%が鼓室内GM治療、9%がMeniett<sup>R</sup>による中耳加圧治療で、前庭神経切断術は2%であった。Thomson論文の後も、内リンパ嚢手術の有効性を確認するいくつかの報告があり、現時点でも同手術が手術的治療の第一選択肢として最も多く支持されていることがわかる。英国耳鼻科医を対象とする同様の調査でも、52%の手術的治療担当医が内リンパ嚢手術、50%が中耳換気チューブの留置術を選択しており、また、2/3の医師が鼓室内GM治療についても考慮するとされている。我国においても、破壊手術（前庭神経切断術および迷路破壊術）よりも、機能保存を目指す内リンパ嚢手術、GM治療、中耳加圧治療の中から、より低侵襲かつ有効な治療法を選択するという傾向にある。本研究では、メニエール病に対する外科治療の中で、内リンパ嚢手術と前庭神経切断術に焦点を絞り、それぞれの外科治療法の内容、治療成績、そして再発率などについて、自験例での検討および文献的考察を加えて報告する。

## C. 研究結果

### 1) 内リンパ嚢手術

1926年にPortmannにより開始された内リンパ嚢手術は、現在も手術的治療の選択肢の一つとして支持されている。実際には、内リンパ腔の減圧と内リンパ液の排出を目的に内リンパ嚢を開放してdrainageを行う手術、内リンパ嚢と後頭蓋窩硬膜を減圧するのみの手術、内リンパ嚢を摘出する手術等、さまざまな改良が試みられている。Drainageに用いられる prosthesis もいろいろである。しかしながら、どの手術内容によっても治療成績に大きな差は見られず、短期成績では80-90%の症例でめまい発作は良好に制御され、より長期でのめまい制御率は60-70%前後に落ち着いていく。「メニエール病の再発」という意味では、短期成績で10-15%、長期成績では30-40%ということになる。初回治療として内リンパ嚢手術を施行された症例中で、追加の手術的治療(再手術を含む)を必要としたものは7-37%とされている。

内リンパ嚢（開放）再手術に関しては、いくつかの報告があり、概ね治療成績は初回手術とほぼ同等であるとされる。再手術後のめまい再発率としては5-17%の数字が報告されていて、それらの症例では前庭神経切断術、

迷路破壊術等の別の手術的治療が追加されることになる。内リンパ嚢再手術時に観察された内リンパ嚢周辺の局所所見としては、①S状静脈洞～後頭蓋窩硬膜～内リンパ嚢での骨新生、②内リンパ嚢の線維化、③乳突洞の閉鎖、④内リンパ嚢周囲での肉芽増生、⑤留置したシリコン膜の変性等が観察されていて、メニエール病の発症機序および病態を考慮する上で興味深い。

## 2) 前庭神経切断術

末梢前庭から中枢への神経入力を遮断することを目的として、前庭神経切断術および迷路破壊術は施行される。メニエール病の手術的治療の中で、最も治療効果が高く、最も侵襲の大きな治療法である。Krauseが耳鳴に対して第8神経切断術を最初(1898年)に行った。耳性めまいに対しては、Frazierが1908年に行ったのが最初で、続いてDandyが1924年より始め、生涯で587例に手術を行っている。1936年にMackenzieが前庭神経のみの切断を行う部分切断術を報告。1960年代にHouse, Fischらが選択的前庭神経切断術を報告して、再びこの手術がメニエール病に対する最終的な手術法として発展してきた。前庭神経に到達するアプローチ法により、経中頭蓋窩法、後迷路法、後S状静脈洞法に分類される。

後S状静脈洞法では、後頭下開頭の後、S状静脈洞の後縁にそって硬膜を切開、直下に小脳片葉が露出するので、これを軽く内方へ圧排すると小脳橋角部が明視下に入る。前方に第5脳神経、続いて第6, 7脳神経、後方に第10-11脳神経を見る。ここで、第8脳神経を吻側の前庭神経と尾側の蝸牛神経とに分けるが、2つの神経に間隙がはっきりとみられる例は少なく、形態学的特長(前庭神経は蝸牛神経に比べやや青く見える)や手術中に行う機能検査から2つの神経の区別をする。内耳道底では蝸牛神経が前方、前庭神経が後方に位置するが、小脳橋角部では逆に、前庭神経が前方、蝸牛神経が後方を走行していることは注意を要する。蝸牛神経と前庭神経の区別ができれば、微小手術用の尖刀にて前庭神経のみの切断を行う。

経中頭蓋窩法では、側頭部に4x5センチ開頭の後、側頭葉を剥離・挙上して錐体骨上面を露出させ、顔面神経を膝神経節・迷路部より内耳道方向へ迫りかけるか、弓状隆起

(前半規管)との位置関係から同定する。内耳道硬膜を切開すると、前方に顔面神経、Bill's barをはさんで、後方に前庭神経が存在する。まず、内耳道底側で上前庭神経を切断した後、直下に存在する下前庭神経も続いて切断する。内耳孔側に十分距離を取り、中枢側でも前庭神経の切断を行う。中経頭蓋窩法の最大の利点は、内耳道底では前庭神経、顔面神経、蝸牛神経がそれぞれ分岐しているため、確実に全ての前庭神経を切断可能である点である。

## D. 考察

### 1) 内リンパ嚢手術

著者が担当した内リンパ嚢手術症例(51例)中でめまい発作の頻発により再手術を必要とした症例は1例のみである。後頭蓋窩硬膜上～内リンパ嚢に骨新生(再生)が観察されたが、内リンパ嚢の線維化や肉芽増生はなく、骨削開による再度のdecompressionと内リンパ嚢のdrainageを行った。再手術後の経過は良好であったが、最終的にこの症例は前庭神経切断術の適応となった。

手術後1年から1年半でのめまい制御率は86%と良好であり、多くの症例では薬物治療から離脱し、回転性めまい発作がら開放されている。一方で、聴力改善率については35%に留まっていて、従来からの報告とほぼ一致した成績を確認することになった。

### 2) 前庭神経切断術

これまでに紹介してきたさまざまな治療に抵抗性を示す難治性メニエール病の症例に適応となる究極の治療と言える。前庭神経切断術では90%以上のめまい制御率が報告され、再発は極めて稀とされる。しかしながら、蝸牛神経と前庭神経の分離や前庭神経の切断が不十分な場合、再発する可能性がある。一方、迷路破壊術の成功率は97-100%と極めて高い。聴力が良好なメニエール病若年症例では前庭神経切断術が、すでに聴覚の廃絶した高齢者ではより低侵襲の迷路破壊術が選択される傾向にある。

これらの治療では、それぞれ2-3%の危険率で、髄液漏、顔面神経麻痺、聴力低下、頭痛等の発症が報告されている。また、特に高齢者では、術後のリハビリテーションによっても前庭代償が十分に開発されなければ、生活上で障害となる平衡失調が治療後も持続

することになる。

前庭神経切断術に関する当科の成績では、めまい発作の消失率は100%で、聴力の保存も高率(91.6%)、耳鳴については10点法で7以下に軽減した例を有効とすると78.6%の有効率を得ている。めまいの予防効果という点では前庭神経切断術が最も成績が良く、1回のみ手術でめまい発作が消失するよう患者が希望する場合や他の手術を行ったがめまいが再発するような症例に選択すべき手術法である。

繰り返しになるが、術後の注意点としては、一側の前庭機能廃絶により、術後自発性めまいが2-3日、誘発性めまいが約1週間続くとされる。すぐに歩行、階段の昇降もできるようになり、2-3週間で社会復帰は可能である。その後は前庭代償の進行により平衡障害はさらに軽快し、日常生活の上で特に支障となることはない。ただし、開頭を要すること、術後の前庭代償が不良となる可能性があり、65歳以上の高齢者では適応に慎重にならざるを得ない。

## E. 結論

メニエール病に対するさまざまな治療の平均的な再発率を図8にまとめてみた。めまいを反復する難治性メニエール病、メニエール病の再発例について見てみると、薬物治療の再発率は約30%で、これらの症例の一部は手術的治療を選択することになる。

手術的治療の中で、内リンパ嚢手術の再発率は短期で10-15%と良好であるが、長期では30-40%に達し、同再手術や別の手術的治療が追加される。鼓室内GM治療や中耳加圧治療は、比較的侵襲が小さくEBMの蓄積が始まっているが、やはり20-30%の再発率が示唆されている。前庭神経切断術と迷路破壊術の再発率は10%以下と極めて低率であるが、一方で、大きな侵襲を伴い、重篤な合併症の発現や前庭代償不全の可能性も心配される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・土井勝美: 反復するめまいへの対応-メニエール病. ENTONI 2012; 136: 1-7
- ・土井勝美: 突発性難聴とめまい. Clinical Neuroscience 2012; 30: 77-78
- ・佐藤満雄, 藤原良平, 宮下美恵, 斎藤和也,

磯野道夫, 寺尾恭一, 土井勝美: 直達外傷によるアブミ骨折に対してアブミ骨手術を行った1例. 耳鼻と臨床 2012; 58: 17-23

- ・土井勝美: 急性感音難聴の治療戦略-メニエール病. JOHNS 2012; 28: 767-771
- ・土井勝美: 人工内耳 Up-to-Date. 山口県医学会誌 2012; 46: 21-30
- ・太田有美, 長谷川太郎, 川島貴之, 宇野敦彦, 今井貴夫, 諏訪圭子, 西村洋, 大崎康宏, 増村千佐子, 北村貴裕, 土井勝美, 猪原秀典: 人工内耳手術の遅発性合併症の検討. Otology Japan 2012; 22: 244-250
- ・土井勝美: メニエール病の外科治療. ER誌 (印刷中)
- ・土井勝美: めまいの診断と治療. 守口市医師会報 (印刷中)
- ・土井勝美, 斎藤和也: めまい. 今日の診断と看護, 医学書院 (印刷中)
- ・土井勝美, 佐藤満雄: メニエール病. 今日の診断と看護, 医学書院 (印刷中)
- ・土井勝美, 宮下美恵: 動揺病. 今日の診断と看護, 医学書院 (印刷中)

### 2. 学会発表

- ・Doi K, Fukusumi T, Osaki Y, Yasui, Hasegawa T, Morihana T, Ohta Y: Evaluation of middle ear pneumatization after planned two-staged tympanoplasty for cholesteatoma: its correlations with hearing results and recurrence rates. Cholesteatoma 2012 (June 4-6, 2012, Nagasaki, Japan)
- ・Doi K, Sato M, Miyashita M, Saito K, Isono M, Terao K, Koizuka I, Ohta Y: Stapes surgery and cochlear implant surgery for severe otosclerosis. Cholesteatoma 2012 (June 4-6, 2012, Nagasaki, Japan)
- ・Doi K: Cholesteatoma growth and proliferation: Expression of HGF (Hepatocyte Growth Factor) and its high-affinity receptor C-MET. Cholesteatoma 2012 (June 4-6, 2012, Nagasaki, Japan)
- ・Doi K, Sato M, Miyashita M, Saito K, Isono M, Terao K, Sanada A, Kato A:

- Surgical management of petrous apex cholesteatoma: our experience of 15 cases. Cholesteatoma 2012 (June 4-6, 2012, Nagasaki, Japan)
- Doi K, Sato M, Miyashita M, Saito K, Isono M, Terao K, Osaki Y, Morihana T, Ohta Y: Congenital cholesteatoma of the middle ear: a report of 54 cases. Cholesteatoma 2012 (June 4-6, 2012, Nagasaki, Japan)
  - Doi K, Sato M, Miyashita M, Saito K, Terao K: Expressions of HGF and its high-affinity receptor C-MET in the early developing rat cochlea. IEB 2012 (September 29-October 2, 2012, Tubingen, Germany)
  - Sato M, Miyashita M, Saito K, Terao K, Doi K: Expression of HERG and ERG channels in the rat cochlea. IEB 2012 (September 29-October 2, 2012, Tubingen, Germany)
  - 宮下美恵, 佐藤満雄, 斎藤和也, 磯野道夫, 寺尾恭一, 土井勝美, 太田有美, 長谷川太郎, 大崎康宏: アブミ骨手術におけるチタン製人工ピストンの有用性. 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (平成24年5月11日, 新潟)
  - 斎藤和也, 磯野道夫, 佐藤満雄, 土井勝美: 当科における内耳奇形症例-反復性髄膜炎症例を中心として. 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (平成24年5月11日, 新潟)
  - 土井勝美, 佐藤満雄, 宮下美恵, 斎藤和也, 磯野道夫, 寺尾恭一: 正円窓経由の電極挿入による人工内耳手術. 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (平成24年5月11日, 新潟)
  - 佐藤満雄, 宮下美恵, 斎藤和也, 磯野道夫, 寺尾恭一, 土井勝美, 福角隆仁, 太田有美, 長谷川太郎, 大崎康宏: 錐体尖病変へのアプローチ. 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (平成24年5月10日, 新潟)
  - 宮下美恵, 斎藤和也, 土井勝美: CHARGE症候群の両側高度感音難聴に対して人工内耳埋め込み術を施行した3症例. 第7回日本小児耳鼻咽喉科学会 (平成24年6月21日, 岡山)
  - 宮下美恵, 山本暁秀, 斎藤和也, 磯野道夫, 寺尾恭一, 土井勝美: Bezold膿瘍の1例. 第74回耳鼻咽喉科臨床学会 (平成24年7月5日, 東京)
  - 佐藤満雄, 宮下美恵, 斎藤和也, 磯野道夫, 土井勝美: 錐体尖真珠腫15症例の検討. 第22回日本耳科学会 (平成24年10月5日, 名古屋)
  - 土井勝美, 佐藤満雄, 小林孝光, 宮下美恵, 斎藤和也, 磯野道夫, 寺尾恭一: 聴力保存を目指した人工内耳手術-正円窓膜経由の電極挿入. 第22回日本耳科学会 (平成24年10月6日, 名古屋)
  - 宮下美恵, 佐藤満雄, 斎藤和也, 磯野道夫, 寺尾恭一, 土井勝美: 耳性頭蓋内・頭蓋外合併症の4症例. 第22回日本耳科学会 (平成24年10月4日, 名古屋)
  - 太田有美, 土井勝美, 森鼻哲生, 川島貴之, 大崎康宏, 北原紘, 宇野敦彦, 西村洋, 今井貴夫, 長谷川太郎, 猪原秀典: 当科におけるアブミ骨手術症例の検討. 第22回日本耳科学会 (平成24年10月4日, 名古屋)
  - 岩本依子, 太田有美, 森鼻哲生, 今井貴夫, 宇野敦彦, 川島貴之, 長谷川太郎, 李杏菜, 諏訪圭子, 土井勝美, 猪原秀典: 当科における後期高齢者に対する人工内耳埋め込み術の検討. 第22回日本耳科学会 (平成24年10月4日, 名古屋)
  - 斎藤和也, 磯野道夫, 佐藤満雄, 宮下美恵, 土井勝美: 外耳道皮膚欠損時の処置について. 第22回日本耳科学会 (平成24年10月4日, 名古屋)
  - 土井勝美: 外耳道後壁保存による乳突削開術. 第22回日本耳科学会 (平成24年10月4日, 名古屋)
  - 宮下美恵, 佐藤満雄, 斎藤和也, 小林孝光, 村本大輔, 小濱久美, 木下智美, 村山佳子, 土井勝美: 人工内耳埋め込み術を施行したCHARGE症候群の3症例. 第57回日本聴覚医学会 (平成24年10月11日, 京都)
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

H. 健康危険情報について  
なし

#### 研究要旨

- 1 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。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。しかし、前庭神経節、前庭神経核では、塩酸セルトラリン慢性投与の有無による BDNF mRNA 量の変化は認められなかった。
- 2 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。また、スクリーニングされた薬物の保護機構を検討するために、酸化ストレスの評価を行った。スクリーニングの結果、ケルセチン等を同定する事ができた。更に、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られた。
- 3 市販のファイリングソフトを用いてVOGを行う眼振データベースシステムを開発し、この定量的眼振解析データベースシステムの運用状況について検討した。眼振の定量的解析に基づく客観的な記録をもとに正確な診断が可能となり、円滑に眼振所見の経過をファイルすることができた。

#### A. 研究目的

- 1) 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。
- 2) 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ために、酸化ストレスの評価を行う。
- 3) めまい外来を中心に運用している、市販のファイリングソフトを用いてVOGを行う眼振データベースシステムの運用状況について検討する。

#### B. 研究方法

- 1) 実験にはハートレイ系白色モルモットを用いた。塩酸セルトラリンのヒトに対する極量をモルモットに換算すると 7.7 mg/kgとなる。日本CLEA社で塩酸セルトラリンを含んだ特殊飼料作成（1 mg/10 g）を作成、おおよそ4 mg/匹/日で30日飼育の後、海馬、前庭神経核、前庭神経節を摘出してから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。
- 2) 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10匹入れ、1, 10, 100, 1000  $\mu$ M濃度の保護候補薬物を投与し、ネオマイシン100  $\mu$ M・1時間で暴露、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、コントロール群をと比した有毛細胞残存率を評価した。

酸化ストレスの検討は、生存したゼブラフィッシュを用い、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施行した。ケルセチン100  $\mu$ M・1時間で暴露後、ネオマイシン100  $\mu$ Mで毛細胞を障害、酸化ストレスマーカーであるH2DCFで5分染色し評価した。

3) FileMakerProとPCを用いてAppleSprictでプログラムを組み、FileMakerと連動させて眼球画像を項目毎にQuickTime形式でPCに取り込んだ。ImageJで独自のマクロプログラムを用い、ファイルメーカーと連動し眼振の解析を行った。定量的評価に基づいて設定した眼振の振幅・頻度のクライテリアによる解析結果から、眼振を数値化して眼振図、眼振矢印を記録した。動画および解析結果データをファイリングした。

（倫理面への配慮）

本研究は、山口大学生命科学実験施設使用委員会において、動物使用計画書を審査され、妥当と判断されたものである。使用動物の苦痛除去、麻酔法を含め十分に検討されたものと考えている。

## C. 研究結果

1) 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。しかし、前庭神経節、前庭神経核では、塩酸セルトラリン慢性投与の有無による BDNF mRNA 量の変化は認められなかった。

2) ケルセチン+ネオマイシン投与群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。酸化ストレスの実験では、コントロール群ではほとんど染色されないが、ネオマイシン投与群では強く染色され、ケルセチン+ネオマイシン投与群では染色が軽減されていた。

3) 当科においてめまい外来を中心に、2010年6月30日から2013年1月16日までの期間に238名の患者に対し延べ406回（1名あたり平均 1.7回）検査を行っていた。動画数は約5000動画（1回あたり平均約 12.3動画）であった。

方向交代性下向性眼振を呈する症例では、頭位による眼振の方向、振幅、頻度、緩徐相速度を客観的データとして記録した。前庭神経炎症例では眼振の経時的変化を客観的データとして記録した。

## D. 考察

1) 今回の実験で、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 の増加をもたらすことがわかった。ただし、前庭神経節・核においては投与の有無による差は明らかではなかった。今後、BDNFの レセプターに対する mRNA 量の検討が必要であると考えられた。また、慢性投与の有無による前庭障害時の BDNF mRNA 量の差が出てくる可能性も考えられた。

2) 今回、同定された薬物はいずれも抗酸化剤、抗炎症剤の作用があると報告されている。また、ゼブラフィッシュのネオマイシンによる側線器有毛細胞障害は、酸化ストレスによると報告されていることから、抗酸化剤であるケルセチンがネオマイシンによる酸化ストレスを軽減し、有毛細胞を保護したと考えられた。また、このようなスクリーニング実験を行うと、*in vivo*で行えば1薬剤でも数ヶ月かかるが、このモデルを使用すれば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、大変有用であると考えられた。

3) 眼振の定量的解析に基づく客観的な記録をファイルしたデータベースを得た。眼振の正確な所見を記録できること、また経過中の眼振所見の推移を記録できることが可能となった。めまい疾患の診断や重症度などの評価に客観的データを反映できることが期待できた。

## E. 結論

1) 塩酸セルトラリン慢性投与により、海馬においては非投与群に比べてBDNF mRNA の有意な増加を認めた。しかし、前庭神経節、前庭神経核では、塩酸セルトラリン慢性投与の有無による BDNF mRNA 量の変化は認められなかった。

2) 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事ができた。更に、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られた。

3) 眼振の定量的解析に基づく客観的な記録をもとに正確な診断が可能となった。眼振所見の経過をファイルすることができ、客観的な重症度の推移の把握につながると考えた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 山下裕司: 急性感音難聴における新規治療の可能性. 抗酸化薬 **JOHNS** 28(5) 803-805, 2012.
- 吉田周平, 下郡博明, 豊田英樹, 金川英寿, 菅原一真, 山下裕司: AMPA を用いた前庭障害モデル作成の試み. 頭頸部自律神経 26 32-33, 2012.
- 金川英寿, 菅原一真, 豊田英樹, 御厨剛史, 下郡博明, 山下裕司: モルモット内 有毛細胞のシナプス評価法の確立. 頭頸部自律神経 26 81-83, 2012.
- Nakamoto T, Mikuriya T, Sugahara K, Hirose Y, Hashimoto T, Shimogori H, Takii R, Nakai A, Yamashita H: Geranylgeranylacetone suppresses noise-induced expression of proinflammatory cytokines in the