

cochlea. *Auris Nasus Larynx* 39
270-274, 2012.

- ・ 橋本 誠, 山下裕司: 赤外線 CCD カメラと眼球運動解析. *耳鼻咽喉科臨床* 105(7) 603-612, 2012.
 - ・ Toyota H, Shimogori H, Sugahara K, Yamashita H: A novel treatment for vestibular disorder with FGLM-NH2 plus SSSR. *Neuroscience Letters* 526 128-132, 2012.
2. 学会発表
- ・ 広瀬敬信, 菅原一真, 山下裕司: ゼブラフィッシュ側線を用いた有毛細胞障害に関する抗癌剤のスクリーニング. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2012. 5/10~12, 新潟.
 - ・ Hiroshi Yamashita, Hiroaki Shimogori, Hideki Toyota, Kazuma Sugahara: Topical application of FGLM-NH2 plus SSSR is effective for vestibular disorder induced by AMPA. 27th Barany Society Meeting, 2012. 6/10~13, Uppsala.
 - ・ Yoshimobu Hirose, Kazuma Sugahara, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita: Screening for protective effect in supplement drugs using the zebrafish lateral line. 27th Barany Society Meeting, 2012. 6/10~13, Uppsala.
 - ・ Makoto Hashimoto, Kazuma Sugahara, Yoshinobu Hirose, Hiroaki Shimogori, Takuo Ikeda, Hiroshi Yamashita: Development of quantitative analysis of eye movement by original videooculography, HI-VOG. 27th Barany Society Meeting, 2012. 6/10~13, Uppsala.
 - ・ Kazuma Sugahara, Syuhei Yoshida, Makoto Hashimoto, Yoshinobu Hirose, Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita: The minimum peptides of IGF-1 and Substance P can protect vestibular hair cells against the neomycin ototoxicity. 27th Barany Society Meeting, 2012. 6/10~13, Uppsala.
 - ・ 橋本誠, 藤井博則, 山下裕司, 池田卓生: video-oculography (VOG) と動画フ
アイリング. 第 38 回中国四国地方部会連
合学会, 2012. 6/16~17, 広島.
 - ・ 橋本誠, 池田卓生, 藤井博則, 菅原一真,
下郡博明, 山下裕司: video-oculography
(VOG) と動画ファイリングローカルエ
リアネットワークによるファイル共有の
試み. 第 74 回耳鼻咽喉科臨床学会,
2012. 7/5~6, 東京.
 - ・ 広瀬敬信, 菅原一真, 山下裕司: ゼブラ
フィッシュ側線有毛細胞障害モデルを用
いた抗癌剤のスクリーニング. 第 30 回耳
鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会,
2012. 8/25, 大阪.
 - ・ 広瀬敬信: ゼブラフィッシュ側線器有毛
細胞保護に関する研究. 第 6 回研究推進
体「ストレス」フォーラム, 2012. 9/3, 宇
部.
 - ・ 広瀬敬信, 菅原一真, 山下裕司: ゼブラ
フィッシュ側線器を用いた薬剤のスクリ
ーニング. 第 1 回耳鼻咽喉科フロンティ
アカンファレンス, 2012. 9/15, 旭川.
 - ・ 橋本誠, 山下裕司: CCD カメラ眼球運動解
析の今後の方向性. 第 1 回耳鼻咽喉科フ
ロンティアカンファレンス, 2012. 9/15,
旭川.
 - ・ 広瀬敬信, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕
司: ゼブラフィッシュ側線有毛細胞障害
モデルを用いたサプリメントのスクリー
ニング. 第 22 回日本耳科学会総会・学術
講演会, 2012. 10/4~6, 名古屋.
 - ・ 広瀬敬信, 菅原一真, 山下裕司: ゼブラ
フィッシュ側線器を用いた薬剤のスクリ
ーニング. 内耳研究会 in Kyoto,
2012. 10/12, 京都.
 - ・ 下郡博明, 藤井博則, 広瀬敬信, 菅原一
真, 橋本誠, 山下裕司: 抗うつ薬全身投
与が前庭神経系に与える影響—第 2 報—.
第 71 回日本めまい平衡医学会総会,
2012. 11/28~30, 東京.
 - ・ 広瀬敬信, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕
司: ゼブラフィッシュ側線有毛細胞障害
モデルを用いた有毛細胞保護候補薬のス
クリーニング. 第 71 回日本めまい平衡医
学会総会, 2012. 11/28~30, 東京.
 - ・ 菅原一真, 広瀬敬信, 橋本誠, 藤井博則,
下郡博明, 山下裕司: ヒロロキノリンキ
ノンによる有毛細胞保護効果. 第 71 回日
本めまい平衡医学会総会, 2012. 11/28~30,

東京.

- ・ 藤井博則, 菅原一真, 橋本誠, 広瀬敬信, 下郡博明, 山下裕司: 追跡眼球運動検査における video-oculography と Electronystagmography 所見の比較検討. 第 71 回日本めまい平衡医学会総会, 2012.11/28~30, 東京.

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Suzuki M.		Suzuki M.	Basic and clinical approach to BPPV based on model experiment results	SPIO Publish. Co.	東京	2012	1-150
清水重敬、鈴木 衛	手術治療が必要なめまい	肥塚泉	知りたいめまい、知っておきたい薬物治療	全日本病院出版会	東京	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	内藤泰	ENT 臨床フロンティア	中山書店	東京	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	内藤泰	ENT 臨床フロンティア	中山書店	東京	2012	156-162
高橋正紘	乗り物酔い	山口徹 他	今日の治療指針	医学書院	東京	2012	877-878
高橋正紘			薬も手術もいらぬめまいメニエール病治療	角川 SSC 新書	東京	2012	1-215
長沼英明	水分摂取療法 特集メニエール病 Update	吉原俊雄 小川郁 丹生健一	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医学書院	東京	2012	989-995
北原 糺	急性難聴の鑑別とその対処ーすべてが内リンパ水腫か	高橋晴雄	耳鼻咽喉科 日常診療スーパード3巻	中山書店	東京	2012	198-201
北原 糺、 武田憲昭	メニエール病・遅発性内リンパ水腫の薬物治療	肥塚 泉	“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	東京	2012	88-94

肥塚 泉	急性期めまいの薬物治療	肥塚 泉	“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	東京	2012	82-87
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	めまいを見分ける	中山書店	東京	2012	332
工田昌也	高齢者のめまい	肥塚 泉	“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	2012	49-57
武田憲昭	メニエール病	山口 徹、 北原光夫、 福井次矢	今日の治療指針2012年版	医学書院	東京	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	高橋晴雄	ENT 臨床フロントニア：急性難聴の鑑別とその対処	中山書店	東京	2012	189-190
武田憲昭	各めまい疾患の薬物治療	内藤 泰	ENT 臨床フロントニア：めまいを見分ける・治療する	中山書店	東京	2012	300-302
土井勝美、 斎藤和也	めまい		今日の診断と看護	医学書院	東京	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	東京	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	東京	印刷中	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	132	228-233	2012
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	33	1151-1155	2012
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.	22	205-211	2012
鈴木 衛、大塚康司	最新のめまい鑑別診断	日医雑誌	140	2071-2075	2012
清水重敬、鈴木 衛	めまいと耳疾患	Medical Practice	29	449-452	2012
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.	71	23-32	2012
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.	71	78-86	2012
鈴木 衛	クプラの構造とめまい発症への関与	耳喉頭頸	84	515-523	2012
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	105	925-931	2012
Aoki M, Sakaida Y, Tanaka K, Mizuta K, Ito Y.	Evidence for vestibular dysfunction in orthostatic hypotension	Experimental Brain Research	217	251-259	2012

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	13	182-189	2013
Tanaka K, Abe C, Sakaida Y, Aoki M, Iwata C, Morita H.	Subsensory galvanic vestibular stimulation augments arterial pressure control upon head-up tilt in human subjects.	Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical	166	66-71	2012
Nishihori T, Aoki M, Jiang Y, Nagasaki S, Futura Y, Ito Y.	Effects of aging on lateral stability in quiet stance.	Aging Clinical and Experimental Research	24	162-170	2012
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		2012
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	4579	73-75	2012
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.	Epub ahead of print		2012
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.	132 (11)	1134-9	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 oozer が疑われた CTP 陽性の耳性髄液漏症例	Otology Japan	22 巻 3 号	274-279	2012
新藤 晋, 池園 哲郎	疾患と病態生理 外リンパ瘻	JOHNS	28 巻 5 号	823-826	2012
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	28 巻 5 号	733-736	2012
池園 哲郎	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	84 巻 5 号	87-93	2012

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	71	87-95	2012
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	26	20-3	2012
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	2013
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
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
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
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
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.	Neuropharmacol ogy.	62	1841-7	2012
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	33	886- 890	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
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-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
肥塚 泉	耳石とめまい	Medical Practice	29 (3)	465-466	2012
肥塚 泉	平衡覚	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	84 (8)	545-549	2012
肥塚 泉	平衡覚	JOHNS	28 (9)	1290-1294	2012
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モデル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

將積日出夫	動的体平衡検査	ENTONI	141	30-34	2012
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 aquaporin1, 2, 3 and vasopressin type2 receptor in the mouse inner ear	Acta Otolaryngol.	132	807-813	2012
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.	In press		2012
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.	in press		2012
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
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

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
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, Ohyama 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, Fulkui H	Involvement of PKC/ERK/ Ploy(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP) signaling pathway in histamine-induced up-regulation of histamine H1 receptor gene expression in HeLa cells.	J. Biochem.	In press		2012

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 oozer 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	113- 115	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	日本医師会雑誌	140	2050- 2061	2012
土井勝美:.	反復するめまいへの対応-メニエ ール病	ENTONI	136	1-7	2012
土井勝美	突発性難聴とめまい	Clinical Neuroscience	30	77-78	2012

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骨折に対してアブミ骨手術を行った1例	耳鼻と臨床	58	17-23	2012
土井勝美	急性感音難聴の治療戦略-メニエール病	JOHNS	28	767-771	2012
土井勝美	人工内耳 Up-to-Date.	山口県医学会誌	46	21-30	2012
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	22	244-250	2012
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	
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	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 cochlea	Auris Nasus Larynx	39	270-274	2012
橋本 誠, 山下裕司	赤外線 CCD カメラと眼球運動解析	耳鼻咽喉科臨床	105(7)	603-612	2012
Toyota H, Shimogori H, Sugahara K, Yamashita H	A novel treatment for vestibular disorder with FGLM-NH2 plus SSSR	Neuroscience Letters	526	128-132	2012

IV. 研究報告

1. 2012 年内リンパ水腫疾患疫学調査結果

將積日出夫¹⁾、渡辺行雄¹⁾、青木光広²⁾、池園哲郎³⁾、伊藤壽一⁴⁾、宇佐美真一⁵⁾、柿木章伸⁶⁾、肥塚 泉⁷⁾、鈴木 衛⁸⁾、高橋正紘⁹⁾、高橋克昌¹⁰⁾、工田昌也¹¹⁾、武田憲昭¹²⁾、土井勝美¹³⁾、長沼英明¹⁴⁾、山下裕司¹⁵⁾、高橋姿¹⁶⁾、本間悠介¹⁷⁾、安村佐都紀¹⁸⁾

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

[はじめに]

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^{1),2)}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。

[対象と方法]

I. 地区調査 (メニエール病患者調査)

地区調査は、新潟県糸魚川市と同県佐渡市の2地区を対象に実施された。糸魚川市では、唯一の耳鼻咽喉科開設医療機関である糸魚川総合病院を調査した。調査対象期間は平成23年12月1日から平成24年11月30日までとし、同期間内に耳鼻咽喉科を受診したメニエール病確実例全例を診療録から調べた。佐渡市では、唯一の耳鼻咽喉科入院医療機関である佐渡総合病院を調査した。平成23年12月1日から平成24年11月30日までを調査期間とした。調査項目は、性別、初診時年齢、発症時年齢の3項目とした。平成24年10月1日の人口(糸魚川市;47282人、佐渡市;60415人)から有病率と罹患率を推定した。

II. 班員施設調査 (メニエール病患者調査)

メニエール病患者調査では、平成23年12月1日から平成24年11月30日までに新規発症して班員医療機関を受診したメニエール病確実例を対象とした。性別、患側、初診時年齢、発症時年齢の4項目を調査して、過去の班研究結果と比較した。

III. 班員施設調査 (遅発性内リンパ水腫患者調査)

遅発性内リンパ水腫患者調査では、平成23年12月1日から平成24年11月30日までに班員医療機関を受診した遅発性内リンパ水腫例を対象とした。調査項目は、同側型では、性別、年齢、初診年、初診時年齢、診療継続期間、平均聴力レベル(高度難聴耳、良聴耳)、一側性高度難聴の原因、難聴発症時期、難聴発症からめまい発作までの期間、めまい正常、めまい程度、平均的めまい反復性、平均的めまい持続時間、めまい発症時に高度難聴耳の自覚症状の有無、めまい発症誘因、最終診時点での状況、めまい発作間隔延長に対して最も有効であった治療法であった。対側型では、同側型の項目に加えて、聴力最大変動幅、良聴耳聴力変動時のめまいの有無、聴力変動の平均回数、聴力変動幅、蝸牛症状増悪因子を調査項目とした。

[結果]

I. 地区調査 (メニエール病患者調査)

糸魚川市調査で、平成24年にメニエール病確実例で糸魚川総合病院を受診した患者は35人であり、糸魚川市の人口から有病率は人口10万人対74.0人と算出された。平成3年(人口10万人対17.5人)の4.2倍、

平成13年調査（人口10万人対39.3人）に比べ1.9倍であった。一方、平成24年に新規発症したメニエール病確実例は、糸魚川市調査では4人であった。罹患率は人口10万人対8.5人と推定された。平成3年（人口10万人対3.5人）の2.5倍、平成13年調査（5.6人）に比べ1.5倍であった。一方、佐渡市調査で、平成24年にメニエール病確実例で佐渡総合病院を受診した患者は21人、平成24年に新規発症したメニエール病確実例は6例であった。佐渡市内耳鼻咽喉科全体と佐渡総合病院の月外来患者数の比（40対18）から概算して佐渡市の有病率と罹患率はそれぞれ人口10万人対77.0人、13.3人と推定された。

II. 班員施設調査（メニエール病患者調査）

班員施設調査では、15施設より回答があり、平成24年の新規発症メニエール病確実例は計286例であった。内訳は、男性104人（36.4%）、女性182人（63.6%）であり、平成13年～19年調査、平成23年と同様に女性優位であり、昭和50年～51年調査と異なっていた（ $p<0.01$ ）。一側例は247人、両側化例は35人であり、両側化率は全体の12.2%で、平成13年からの過去数回の調査と同様であり、昭和50年～51年調査より有意に高かった（ $p<0.05$ ）。発症年齢のピークは、40才台～60才台と幅広く分布を示していた。60才以上の高齢新規発症患者は88人で、全体の30.8%を占めていた。高齢新規発症患者の割合は、平成13年～19年では26.3%、平成20年～22年では23.6%で今回と同様20～30%を示しており、いずれも昭和50～51年調査の7.3%を大きく上回っていた（ $p<0.01$ ）。

III. 班員施設調査（遅発性内リンパ水腫）

15施設から回答があり、平成24年に班員施設を新たに受診した遅発性内リンパ水腫患者は全体で39例であった。内訳は、同側型15人（38.5%）、対側型24人（61.5%）で、めまいのない対側型は10人（25.6%）であった。性別では、男性14人（35.9%）、女性25人（64.1%）であり、女性優位であった。高度難聴の原因は、原因不明の若年性一側聾16人（41.0%）、突発性難聴4人（10.3%）、ムンプス難聴4例（10.3%）の順であった。今回の調査結果では、平成10～19年、平成20年～22年に比べて若年性一側聾の割合が有意に低かった（ $p<0.01$ ）。

[考察]

本研究では、比較的受療圏が限定された特定地区調査を行い、メニエール病確実例の有病率、罹患率、発症年齢、性差の推移について検討を行った。糸魚川市調査で有病率、罹患率はそれぞれ人口10万人対74.0人、8.5人と推定された。糸魚川市の調査では、有病率で平成2年に人口10万人対19.1人であったものが、平成14年より人口10万人対40人を超えた。今回、人口10万人対70人を上回り、調査毎に米国の調査³⁾（人口10万人対218.2人）に近づいていく傾向を示した。一方、罹患率は、平成8年の人口10万人対1.8人から平成22年の18.5人まで年ごとに変化が見られ、本年の調査結果では人口10万人対8.5人であった。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。いずれの地区調査で認められた有病率の増加傾向が今後も継続するかどうか、引き続き調査を継続していく必要があると思われる。

本研究のメニエール病確実例の班員施設調査では、新規発生患者では、①女性患者の優位性、②両側化率は全体の1割強、③高齢者は約3割であるという特徴を持っていた。この結果は、昭和50～51年の班研究調査結果⁴⁾と異なり、平成13年以降の過去の調査結果と類似していた。したがって近時の本邦のメニエール病の特徴である、女性患者優位化、高齢新規発症患者割合増加傾向が続いている可能性が高いと考えられた。

遅発性内リンパ水腫の同側型と対側型の頻度は、平成10年～19年、平成20年～22年の班員施設調査ではいずれも同等であったが、前年の調査と同様に対側型が多く、全体の6割超を占めていた。性差では、過去の調査同様に女性患者有意であったが、本年は全体の6割を超えていた。先行する高度難聴では原因不明の若年性一側聾、突発性難聴、ムンプスが過去の調査同様、三大原因であったが、本年の調査では突発性難聴、ムンプスは約1割であった。平成10年～19年、平成20年～22年の調査では、若年性一側聾の割合は、それぞれ66%、48%であり、前年の調査と合わせて約4割であることが明らかとなった。対側型優位、先行す

る高度難聴の約6割が若年性一側聾、突発性難聴、ムンプスの三大原因であるという遅発性内リンパ水腫の特徴については推移を引き続き検討する必要があると思われた。

[結論]

新潟県糸魚川市の調査より平成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(平成24年8月1日現在(確定値)⁵⁾より計算)された。今後とも疫学的研究を継続することで、本邦メニエール病の特徴における普遍性をより一層明確化していく必要がある。

[参考文献]

- 1) Watanabe Y, Mizukoshi K, Shojaku H et al: Epidemiological and clinical characteristics of Meniere's disease in Japan. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 519:206-210, 1995.
- 2) Shojaku H, Watanabe Y: The prevalence of definite cases of Meniere's disease in the Hida and Nishikubiki districts of central Japan. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 528:94-96, 1997.
- 3) Wladislavosky-Waserman P, Facer GW, Mokri B, et al. :Meniere's disease: a 30-year epidemiologic and clinical study in Rochester, Mn, 1951-1980. Laryngoscope 94:1098-1102, 1984.
- 4) 水越鉄理、猪初男、石川和光 他: 厚生省特定疾患メニエール病調査研究班によるメニエール病の疫学調査と症状調査 耳鼻臨床 70:1669-1686, 1977.
- 5) 人口推計—平成25年1月報—(平成24年8月1日現在(確定値)) 総務省統計局 <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/pdf/201301.pdf>

2. バズプレッシン投与によるメニエール病モデル

工田昌也、片桐佳明、平川勝洋（広島大）

[はじめに]

メニエール病の動物モデルとしては現在、内リンパ嚢（管）閉塞モデル動物が最も一般的に用いられており、このモデルを用いてメニエール病の病態や治療に関して様々な検討が行われてきた^{1,2)}。しかし、このモデルは効率的に内リンパ水腫を作製することができ、低音域の難聴を生じるものの、メニエール病に最も特徴的な一過性めまい発作は出現せず、メニエール病の病態を十分に再現しているとは言いがたい^{2,3)}。メニエール病の動物モデルとしては、内リンパ嚢閉塞モデルの他に、能動的な内リンパ水腫モデル⁴⁾、免疫反応を利用した内リンパ水腫モデル⁵⁾、二相性モデル⁶⁾、など様々なモデルが存在するが、いずれのモデルもめまい発作の反復というメニエール病の病態の再現については不十分であるのが現状である。これらのことを踏まえて、我々はメニエール病のより適切な動物モデルとして、バズプレッシン (VP) とリポポリサッカライド (LPS) を用いて内リンパ嚢自体に手術的操作を加えずに内リンパ水腫を作製し、しかも可逆的なメニエール病に特徴的な刺激性眼振から麻痺性眼振に移行するような平衡障害を示すような動物モデルを開発した。しかし、このモデル動物では内リンパ水腫の程度が中等度までであり、内リンパ嚢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⁷⁾。この理由を明らかにするために、今回は、このモデルを利用して、バズプレッシンの投与期間、マウスの種差と内リンパ水腫との関係について検討した。

[対象と方法]

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。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[®]）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。

[結果]

group 1：バズプレッシン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（図1）。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。前庭器では卵形嚢、球形嚢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。内リンパ嚢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：バズプレッシン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（図1）、前庭、内リンパ嚢、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：バズプレッシン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（図1）。前庭器では卵形嚢、球形嚢、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嚢では有意に大きく、球形嚢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。内リンパ嚢の観察では

内リンパ腔の大きさはCBA/Jマウスよりも拡大していた。

[考察]

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^{4,7)}。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、内リンパ嚢、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⁷⁾。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嚢の閉塞、機能不全などの吸収障害が必要である、あるいは更に長期間のVP投与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^{8,9)}やアミノ配糖体¹⁰⁾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¹¹⁾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¹²⁾、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。

[結論]

バゾプレッシン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。

[参考文献]

1. Kimura RS, Schuknecht H. Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after the obliteration of the endolymphatic sac. *Pract Otorhinolaryngol* 1965; 27: 343-54.
2. Kimura RS. Animal models of endolymphatic hydrops. *Am J Otolaryngol* 1982; 3: 447-51.
3. Gates GA: Meniere's Disease review 2005. *J AM Acad Audiol* 2006; 17:16-26.
4. Takeda T, Takeda S, Kitano H, Okada T, Kakigi A. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. *Hear Res* 2000; 140: 1-6.
5. Tomiyama S. Development of endolymphatic hydrops following immune response in the endolymphatic sac of the guinea pig. *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 1145-8.
6. Takumida M, Akagi N, Anniko M. A new animal model for Meniere's disease. *Acta otolaryngol* 2008; 128: 263-271.
7. 工田昌也、平川勝洋. 新しいメニエール病モデル動物の開発. 厚生労働科学研究費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 平成21年度総括分担研究報告書 2010:81-83.
8. Barrenäs ML, Lindgren F (1990) The influence of inner ear melanin on susceptibility to TTS in humans. *Scand Audiol* 19:97-102
9. Conlee JW, Abdul-Baqi KJ, McCandless GA, Creel DJ (1986) Differential susceptibility to noise induced permanent threshold shift between albino and pigmented guinea pigs. *Hear Res* 23:81-91
10. Conlee JW, Benett ML, Creel DJ (1995) Differential effects of gentamicin on the distribution of cochlear function in albino and pigmented guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 115:367-374
11. Tada M, Kohno M, Niwano Y. Scavenging or quenching effect of melanin on superoxide anion and singlet oxygen. *J Clin Biochem Nutr* 2010;46:224-8.
12. Takumida M, Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Nakatani H, Anniko M: Protective effect of edaravone against endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol* 127:1124-31, 2007

図 1 : 蝸牛の変化

