

201324023A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業

前庭機能異常に関する調査研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

代表研究者 鈴木 衛

平成26(2014)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	32
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	57
9. 工田 昌也	59
10. 武田 憲昭	63
11. 土井 勝美	67
12. 山下 裕司	72

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	75
---------------------	----

IV. 研究報告

1. 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業、前庭機能異常に関する調査研究班 85
(2011 - 2013年度)
研究代表者：鈴木 衛
研究分担者：池園哲郎、伊藤壽一、柿木章伸、北原 糺、肥塚 泉、將積日出夫、
高橋克昌、工田昌也、武田憲昭、土井勝美、山下裕司
研究協力者：青木光広、宇佐美真一、高橋正紘、長沼英明、渡辺行雄
2. 2013年内リンパ水腫疾患疫学調査結果 94
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⁾、他
1) 富山大、2) 岐阜大、3) 埼玉医大、4) 京都大
3. 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 99
柿木章伸、江上直也、坂本幸士、山嵜達也(東京大)、竹田泰三(西宮市立中央病院)
4. バゾプ्रेसリン長期投与による新しいメニエール病モデル動物の開発 103
工田昌也、片桐佳明、平川勝洋(広島大)
5. Arg-Vasopressin 投与動物モデルにおける血管条血流動態の形態学的検討 106
長沼英明¹⁾、河原克雅²⁾、徳増厚二³⁾、佐藤亮平²⁾、落合敦³⁾、中川貴之³⁾、
中座資実³⁾、岡本牧人³⁾
1) 北里大学医学部、新世紀医療開発センター、先端医療領域開発部門、神経耳科学
2) 北里大学生理学、3) 北里大
6. 遺伝性難聴の前庭機能について ～ GJB2 遺伝子変異における検討～ 110
塚田景大、福岡久邦、宮川麻衣子、工 穰、宇佐美真一(信州大)
7. 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 114
坂本達則、伊藤壽一(京都大)
8. 聴力予後が難治のメニエール病に関する研究 116
武田憲昭、佐藤 豪、松田和徳(徳島大)
9. メニエール病の両側の聴力変動幅についての検討 121
中座資実¹⁾、長沼英明²⁾、落合敦¹⁾、中川貴之¹⁾、徳増厚二¹⁾、岡本牧人¹⁾
1) 北里大、2) 北里大学医学部、新世紀医療開発センター、先端医療領域開発部門、神経耳科学

10. MRIによるイソソルビド内リンパ水腫軽減効果の検討	126
福岡久邦、工 穰、岩佐陽一郎、吉村豪兼、塚田景大、宇佐美真一(信州大)	
11. 高齢者メニエール病の検討	128
萩原 晃、小川恭生、稲垣太郎、永井賀子、鈴木 衛(東京医大)	
12. メニエール病症例における SDS (self-rating depression scale) スコアおよび項目別の検討	132
中川貴之 ¹⁾ 、長沼英明 ²⁾ 、落合敦 ¹⁾ 、中座資実 ¹⁾ 、徳増厚二 ¹⁾ 、岡本牧人 ¹⁾ 1)北里大、2)北里大学医学部、新世紀医療開発センター、先端医療領域開発部門、神経耳科学	
13. メニエール病における唾液中ヘルペスウイルス DNA の検出	136
高橋克昌、紫野正人、近松一朗(群馬大)	
14. 難治性めまいに対する漢方薬のスクリーニング ―ゼブラフィッシュを用いて―	140
広瀬敬信、下郡博明、橋本誠、山下裕司(山口大)	
15. 塩酸セルトラリンが前庭神経系に与える影響	144
下郡博明、菅原一真、橋本 誠、広瀬敬信、山下裕司(山口大)	
16. メニエール病に対する水分摂取療法 (Hydration Therapy) の長期治療成績	145
長沼英明 ¹⁾ 、河原克雅 ²⁾ 、徳増厚二 ³⁾ 、落合敦 ³⁾ 、中川貴之 ³⁾ 、中座資実 ³⁾ 、 岡本牧人 ³⁾ 1)北里大学医学部、新世紀医療開発センター、先端医療領域開発部門、神経耳科学 2)北里大学医学部生理学、3)北里大	
17. 大阪労災病院におけるストレス・ホルモン・マネージメント研究	151
北原 糺、大藪芳之、今井隆介、福嶋宗久、道場隆博(大阪大)、 富山要一郎、西池季隆(大阪労災)	
18. メニエール病の難聴に対する当帰芍薬散の効果	152
工田昌也、片桐佳明、平川勝洋(広島大)	
19. 難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧療法の治療経験	154
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. 難治性メニエール病に対する鼓膜換気チューブ挿入	157
小川恭生、大塚康司、萩原晃、稲垣太郎、清水重敬、鈴木 衛(東京医大)	
21. 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	159
肥塚 泉、深澤雅彦、三上公志(聖マリアンナ医大)	
22. 難治性メニエール病に対する内リンパ嚢開放術の成績	161
瀬尾 徹、土井勝美(近畿大)	
23. メニエール病が内リンパ嚢開放術に至る経過と結果	166
北原 糺、堀井 新、宇野敦彦、今井貴夫、福嶋宗久、大崎康宏、猪原秀典(大阪大)	
24. メニエール病難治例の判定について	167
高橋克昌、紫野正人、近松一朗(群馬大)	
25. メニエール病難治の背景要因	170
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)	
26. メニエール病重症度判定についての提案	178
渡辺行雄(大沢野老人保健施設かがやき、富山大学附属病院臨床指導医)、 将積日出夫、阿部秀晴(富山大)、十二町真樹子(富山市)	
27. ヒト iPS 細胞を用いた前庭障害治療	183
田浦晶子、坂本達則、大西弘恵、中川隆之、伊藤壽一(京都大学)	
28. 長寿遺伝子(SIRT1-7)の内耳での局在	184
工田昌也、片桐佳明(広島大)	
29. 骨導刺激により無麻酔サル眼窩周囲で記録される誘発反応の検討(第2報)	188
坪田雅仁、将積日出夫(富山大)	
30. 内側前庭神経核のニューロンタイプにおける虚血応答の差異とその意義	190
紫野正人、高安幸弘、高橋克昌、近松一朗(群馬大)	
31. NIRS-SPM を用いた動的体平衡機能検査時の大脳血流反応解析	192
高倉大匡 ¹⁾ 、将積日出夫 ¹⁾ 、西条寿夫 ²⁾ 、渡辺行雄 ¹⁾	
1)富山大、2)同システム情動科学	

32. Video-oculography を用いた追跡眼球運動検査の定量的自動解析	195
橋本 誠 ^{1,2)} 、藤井博則 ¹⁾ 、池田卓生 ³⁾ 、下郡博明 ¹⁾ 、廣瀬敬信 ¹⁾ 、菅原一真 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)	
33. めまいが遷延する高齢者前庭障害症例における重心動揺のフラクタル時系列解析	196
青木光広、久世文也、林 寿光、水田啓介、伊藤八次(岐阜大)	
34. 当科における video Head Impulse Test の検討 —温度刺激検査との比較—	199
新藤 晋、杉崎 一樹、伊藤 彰紀、柴崎 修、水野 正浩、井上 智恵、 池園 哲郎(埼玉医大)	
35. 一側性内耳疾患における oVEMP の診断的有用性	202
永井賀子 ¹⁾ 、小川恭生 ¹⁾ 、萩原 晃 ¹⁾ 、大塚康司 ¹⁾ 、稲垣太郎 ¹⁾ 、清水重敬 ²⁾ 、鈴木衛 ¹⁾	
1)東京医大、2)戸田中央総合病院 耳鼻咽喉科	
36. 難治性のめまいと外リンパ瘻 第2報	209
杉崎一樹、松田帆、井上智恵、新藤晋、伊藤彰紀、柴崎修、水野正浩、 池園哲郎(埼玉医大耳鼻咽喉科、神経耳科)、松村智裕、斉藤志ほ(日本医大)	
37. メニエール病としてフォローされていた内リンパ嚢腫瘍例	212
落合敦 ¹⁾ 、長沼英明 ²⁾ 、中川貴之 ¹⁾ 、中座資実 ¹⁾ 、徳増厚二 ¹⁾ 、岡本牧人 ¹⁾	
1)北里大、2)北里大学医学部、新世紀医療開発センター、先端医療領域開発部門、神経耳科学	
38. BPPV における眼振消失・再出現のメカニズムの考察	217
—新しい概念“クリスタ結石症”—	
大塚康司、鈴木 衛、城守美帆、稲垣太郎、清水重敬、矢富正徳、許斐氏元、 近藤貴仁、小川恭生(東京医大)	
39. 摘出後半規管を用いた2相性眼振モデルの検討	224
矢富正徳、鈴木衛、稲垣太郎、大塚康司、小川恭生、許斐氏元(東京医大)	
40. BPPV 治療別成績と再発・難治例の検討	230
大塚康司、小川恭生、稲垣太郎、清水重敬、許斐氏元、近藤貴仁、鈴木 衛(東京医大)	
41. 難治性頭位性めまい症に対する半規管遮断術	236
瀬尾 徹、土井勝美(近畿大)	

42. 保存的治療に抵抗する難治性上半規管裂隙症候群に対する Capping 法	240
青木光広、久世文也、林 寿光、水田啓介、伊藤八次(岐阜大)	
43. 下船病 33 名の集計分析と病因可能性	243
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)	

I. 総括研究報告

研究要旨

1. メニエール病の疫学、臨床的調査研究（將積、渡辺）

平成 25 年度調査では、糸魚川市と佐渡市において増加傾向が認められた。25 年度は 204 例の新規発症メニエール病が登録された。女性優位と高齢発症の傾向が毎年度見られている。遅発性内リンパ水腫では、25 年度は同側型 25 例、対側型 11 例の症例が登録された。今年度は同側型 > 対側型が特徴であった。高度難聴の原因として、原因不明の若年性一側聾、突発性難聴、ムンプスが三大原因であった。難治例調査では、富山県 3 総合病院をあわせて 35.7%が難治例と判定された。25 年度調査した各班員施設における難治例の割合は 10-20%であった。

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（柿木、工田、宇佐美、長沼）

①AQP0-12 のすべてが前庭器の各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、内リンパ囊でもこれらの発現が認められた。バゾプレッシン (VP) を 5 日間投与したマウスでは軽度の内リンパ水腫を認めた。2 か月の長期投与では高度の内リンパ水腫が作成できた。また、このモデルでは蝸牛有毛細胞の変性や神経節細胞の減少も認められた。VP の投与中止で内リンパ水腫が改善し、2 か月投与では投与中止後も感覚細胞の変性が続き、永続的な聴力障害をきたした。

②内リンパ囊閉塞術を施行した内リンパ水腫モデル動物に V2R 拮抗的阻害薬を投与し、内リンパ水腫軽減効果を認めた。内リンパ水腫形成に VP-AQP2 system を介した水代謝機構の破綻が関与していることが考えられ、メニエール病の新しい治療薬として V2R 拮抗的阻害薬が応用できる可能性が示唆された。

③脱水環境下での AVP (Arg-Vasopressin) の過剰分泌により赤血球が血管条毛細血管に集合し、血管条循環が低下する可能性が考えられた。また V1aR 拮抗薬は赤血球集合を抑制することから、血管条の循環改善薬としての可能性が示唆された。

④一次解析では 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。GJB2 遺伝子変異による難聴例では、CVEMP の異常が高率に認められた。

3. メニエール病の機能評価に関する研究（池園、伊藤、柿木、北原、將積、武田、土井、宇佐美、高橋正）

①基礎的研究

Optical coherence tomography (OCT) によりマウスの蝸牛回転、ライスネル膜、基底板などが明瞭に描出され、内リンパ水腫や蝸牛回転の減少が確認できた。さらに、感覚上皮の一部も描出できた。模擬耳石として挿入した炭酸カルシウム顆粒が半規管内に確認できた。

②臨床的研究

・内耳造影 MRI でメニエール病非定型例 66.7%において蝸牛の内リンパ水腫像を認めた。水腫を認めない症例では発作や悪化の頻度は低かった。

・メニエール病の聴力の予後悪化因子として、発症 2 年目までの聴力悪化が関係していた。聴力予後不良群ではめまい発作が頻発している可能性があり、めまい発作に対する内耳の易傷害性が高いことが考えられた。聴力予後不良群は、発症から治療開始までの期間が有意に長かったことから、早期介入が聴力予後を改善する可能性が示唆された。

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

①基礎的研究

塩酸セルトラリン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では非投与群に比べてBDNF mRNA の有意の増加を認めた。塩酸セルトラリンを摂取した一側前庭障害動物では、回転後眼振を認めなかったことから、感覚細胞における抗酸化作用が示唆された。また、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か月後には著明に改善した。聴力の成績は、改善28.6%、不変60.3%であった。聴力が改善しやすいのは低音障害や発症早期に限られ、進行するとストレス対策と有酸素運動を強力に実践しても聴力改善率は低かった。

- ・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、聴力を改善させた。

- ・鼓室チューブ留置後のめまいの改善率は43%、軽度改善は29%に認められた。パイリング法によって全例でめまい発作が抑制された。

- ・Meniett[®]、鼓膜マッサージ器両治療器とも治療後24か月までのめまい発作回数を有意に減少させた。

- ・内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術は5年目までの両側メニエール病移行率を検討した。手術群は、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した。

- ・メニエール病例に水分摂取、鼓膜換気チューブ留置、暗所睡眠の無作為化比較試験を施行し、治療前後の血中ストレス・ホルモン値の変化およびアンケートによるうつ傾向、ストレス傾向の変化を検討した。めまい発作完全抑制率および聴力悪化防止率は、3群とも通常の薬物療法より有意に良好な結果であった。治療前後の血中抗利尿ホルモン値は3群とも有意に減少した。

- ・内耳造影MRI検査で内リンパ水腫陽性であった6例のうち2例は内リンパ嚢手術後に蝸牛・前庭水腫ともに陰性化していた。術後6-12か月で水腫が改善した例ではめまいも完全抑制されていた。イソソルビド投与後も内リンパ水腫の軽減が確認できた。

5. メニエール病重症度判定の研究 (渡辺)

メニエール病のめまい重症度について、発作頻度から計数的に評価する方法を提案した。また、メニエール病の治療効果判定に従来のめまい係数に加えて、発作終息を取り入れた評価法を考案した。

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

①基礎的研究

- ・マウス前庭組織とhuman neural stem cell (hNSC)の共培養で有毛細胞とのシナプス様構造が確認でき、一部で神経細胞としての機能も確認された。

- ・外リンパ瘻疑い例の約20%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

- ・直立姿勢保持に関わる高次機能を近赤外線分光法 (NIRS) で検討した。視覚や体性感覚入力の変化に対応した体平衡調節のために前庭覚関連大脳皮質が広範囲に賦活化されることが明らかになった。

- ・内耳疾患に合併したBPPV様症候例は、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。長期臥床と頭部外傷後のBPPV例の治癒も遷延した。

- ・Head impulse test (HIT) のVORgainはめまい患者群では高率に低下し、Catch up saccadeも認められた。

- ・急性低音障害型感音難聴には糖尿病・高血圧の基礎疾患を持つ症例が多かった。

- ・oVEMPは内耳疾患の評価と突発性難聴の予後推定に有用と考えられた。

- ・めまい症例の唾液中のヘルペスウイルスDNAの有無で疲労が蓄積しているか否かを判断した。「うつ傾向にある」と判定された患者群で、疲労の蓄積を表す唾液中ヘルペスウイルスDNAの検出率は低かった。「うつ傾向がない」患者群は精神的ストレスがないもの

の唾液中ヘルペスウイルス DNA の検出率は有意に高く、疲労の蓄積、身体的ストレスがあると考えられた。

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 紘	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	准教授
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	准教授
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	准教授
渡辺行雄	富山大学	名誉教授
	大沢野老人保健施設かがやき施設長	

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）

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、必要な研究許可を取得した。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、不利益や危険性の排除などについて十分に説明し承諾を得た。

I. メニエール病の疫学、臨床的調査研究 （將積、渡辺）

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ならびに遅発性内リンパ水腫の疫学調査を行うと共に、班員施設を対象とした調査から疫学的・臨床的特徴の推移を検討する。難治例の疫学を調査し、難治化予防対策に役立てる。

B. 研究方法

定点観測的に2種類の疫学調査を継続した。

地区調査では、受療圏の限定された新潟県糸魚川市、佐渡市において受療患者数を中心に調査した。班員施設調査では、所属医療機関における新規発症患者と難治例を調査、登録した。

C. 研究結果

平成24年の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、佐渡市調査では、それぞれ77.0人、13.3人であった。25年度調査では、同地域において増加傾向が認められた。メニエール病新規発症患者

者疫学調査では、25年度は204例の症例が登録された。女性優位と高齢発症の傾向が毎年度見られている。

遅発性内リンパ水腫では、25年度は同側型25例、対側型11例の症例が登録された。今年度は同側型が対側型より多いのが特徴であった。高度難聴の原因として、原因不明の若年性一側聾、突発性難聴、ムンプスが三大原因であった。

難治例調査では、富山県3総合病院をあわせて35.7%が難治例と判定された。各班員施設における難治例の割合は10-20%であった。

D. E. 考察と結論

糸魚川市調査による有病率は平成13年調査の1.9倍であり、増加傾向にある。罹患率も1.5倍であった。佐渡市調査でも増加傾向が見られた。新規発生患者の特徴は、女性患者優位、高齢発症増加であった。本邦のメニエール病有病者数は98,049人、新規患者数は10,951人と推定された。

25年度の調査で難治化の割合が判明し、今後の難治化予防対策に有用な資料となる。今後、難治化の客観的な基準を整備する必要がある。

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、長沼）

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として、基礎的研究で水代謝関連タンパク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を解明し、新しいモデル動物を開発する。

②内リンパ嚢を実験的に閉塞した内リンパ水腫モデル動物を用い、メニエール病の病態を解明するとともにV2Rの拮抗的阻害薬の効果について検討する。

③AVP(Arg-Vasopressin)の過剰投与動物モデルにおける血管条循環動態を形態学的に検討する。

④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マウス側頭骨アクアポリンAQP0-12、V2Rに対する抗体を用いて、免疫染色を行った。バゾプレッシン(VP)を5日、14日、2カ月間投与し、蝸牛の切片を作製、光学顕微鏡に

て観察した。

②モルモットを2群に分け、組織学的検討では、すべてのモルモットに左側内リンパ嚢閉塞術を施行後、4週間飼育した。これらの動物を3群に分け、V2R拮抗的阻害薬(OPC-41061)を経口投与した群、OPC-41061を鼓室内局所投与した群、コントロール群とした。内リンパ水腫の程度について蝸牛中央階での面積の増加率、アブミ骨底板を含む平面における球形嚢の前庭に占める面積比について組織学的に検討した。

血液学的検査は、OPC-41061を経口投与した群、鼓室内局所投与した群、コントロール群について、血漿VP値と血漿浸透圧を各群間で比較検討した。

③ラットをコントロール群(生理食塩水を投与)、AVP群(単純にAVPを投与)、脱水後AVP群(AVPの効果を増強させるためにAVP投与前に脱水負荷を行う)、V2R拮抗薬群(V2R拮抗薬をAVPの前に投与)、V1aR拮抗薬群(V1aR拮抗薬を経口投与し1h後に同量のAVPを投与)の各群に分けた。超薄切片を作製し電子顕微鏡下に第2回転の鼓室側の血管条を観察した。各毛細血管内腔面積と赤血球の占有面積を測定し、その比(赤血球占有面積/毛細血管内腔面積)を各群間で比較した。

④メニエール病患者にメニエール病関連遺伝子の関連解析を行った。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次解析にて再評価した。25年度の試みとして、遺伝性難聴であるGJB2遺伝子変異症例における前庭機能を調査した。

C. 研究結果

①AQP0-12のすべてが前庭器の各部位に発現していた。半規管、球形嚢、卵形嚢の感覚細胞にはV2R、AQP0-3, 5, 9-12が発現し、AQP2, 11はcuticular plateに強く認められた。内リンパ嚢でもこれらの発現が認められた。

VPを5日間投与したマウスでは蝸牛に軽度の内リンパ水腫を認めた。14日間連続投与したマウスでは中等度の内リンパ水腫、2か月の長期投与では高度の内リンパ水腫が作成できた。また、このモデルでは蝸牛有毛細胞の変性や、神経節細胞の減少も認められた。VPの投与中止で内リンパ水腫が改善し、2か月投与では投与中止後も感覚細胞の変性が続き、永続的な聴力障害をきたした。

②内リンパ嚢閉塞術後4週間飼育した群では、有意に中央階の面積は増加した。しかし、OPC-41061を経口もしくは鼓室内に投与した

群では、中央階の面積増加率はコントロール群と有意の差を認めなかった。球形嚢においても蝸牛中央階と同様の傾向を認めた。OPC-41061を経口投与した群、OPC-41061を鼓室内局所投与した群、コントロール群における血漿抗利尿ホルモン値と血漿浸透圧の平均値は、各群間に有意の差を認めなかった。

③各群の毛細血管内腔面積と赤血球占有面積比はそれぞれ 0.58 ± 0.061 、 0.65 ± 0.039 、 0.71 ± 0.042 、 0.62 ± 0.048 、 0.42 ± 0.061 であった。コントロール群と脱水後 AVP 群、AVP 群と V2R 拮抗薬群間で有意の差を認めた。

④一次解析では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。GJB2遺伝子変異による難聴24例の前庭機能では、温度眼振反応低下は10%以下であったが、CVEMPの異常は高率に認められた。

D. E. 考察と結論

①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に関与していることが示唆された。VPを2か月投与することで高度の内リンパ水腫を作成でき、有毛細胞や神経節細胞も減少するなど、よりメニエール病に近いモデルが作成された。さらにVPの投与中止で内リンパ水腫が改善すること、長期投与モデルでは投与中止後も感覚細胞の変成が続き永続的な聴力障害をきたすことが判明した。以上から、メニエール病の治療には発症早期のVPのコントロールが重要と推察された。

②OPC-41061に内リンパ水腫軽減効果を認めたことから、内リンパ水腫形成にVP-AQP2 systemを介した水代謝機構の破綻が関与していることが考えられ、メニエール病の新しい治療薬としてV2R拮抗的阻害薬が応用できる可能性が示唆された。

③脱水負荷後の AVP の投与で、毛細血管内腔面積と赤血球の占有面積比がコントロール群に比して有意に増加した。また V1aR 拮抗薬の前投与で同比が有意に低下することが確認され、同拮抗薬は血管条の循環を保つ薬剤としての有効性が示唆された。

④今回使用したサンプルは約 180 症例、また対象とした SNP の数も少なく、今後、解析症例数と対象遺伝子数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を同定していく。

GJB2 遺伝子変異による難聴例で主に CVEMP の異常が認められた。このことから、本遺伝

子変異症例は球形嚢機能に障害をきたしやすいことが考えられた。今後このアプローチが前庭機能異常の遺伝学的検索に有用と考える。

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

A. 研究目的

①基礎的研究

メニエール病動物モデルを用いて、前庭器の病態を形態的、生理的に評価、診断できる手法を開発する。

②臨床的研究

・メニエール病と非定型例(蝸牛型)の内耳造影 MRI 画像所見から内リンパ水腫とその他の臨床所見との関連を検索する。

・メニエール病の長期の聴力予後に影響する因子を検討する。

B. 研究方法

①基礎的研究

Pendred症候群のモデルマウスを用い、全身麻酔下に光コヒーレンス断層(OCT)撮影を行った。また、CBAマウスの内耳を脱灰し、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。メニエール病モデルモルモットの蝸牛をホルマリン固定後OCTで観察した。

②臨床的研究

・メニエール病と非定型例(蝸牛型)にガドリニウム(Gd)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。

・最終聴力によって聴力予後不良群と聴力予後良好群に分類し、聴力予後に影響する因子を検討した。

C. 研究結果

①基礎的研究

OCTによりマウスの蝸牛回転、ライスネル膜、基板などが明瞭に描出され、内リンパ水腫の減少が確認できた。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。さらに、感覚上皮の一部も描出できた。

②臨床的研究

・Gd造影内耳MRIでメニエール病非定型例(蝸牛型)の66.7%において蝸牛の内リンパ水腫像を認めた。水腫を認めない症例では発作や悪化の頻度も低かった。

・聴力予後不良群と聴力予後良好群ともに、めまい発作期の聴力の悪化は3.0dBであった。しかし、非発作期の聴力は聴力予後良好群で

3.0dB 改善していた。聴力予後不良群と良好群ともに、めまい発作は発症後3年までに急激に減少し、その後のめまい発作の頻度は10%以下であった。

D. E. 考察と結論

①基礎的研究

in vivoでもOCTで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で捕らえる研究が進むと考える。また、蝸牛だけでなく、前庭器や感覚上皮も描出できることがわかった。以上から、OCTでより正確に内リンパ水腫が評価でき、パラフィンに包埋することなく観察できる利点もあることが判った。

模擬耳石がOCTで認められたことから、BPPV例が画像で評価できる可能性がある。

②内リンパ囊閉塞術を施行した内リンパ水腫モデル動物にV2R拮抗的阻害薬 (OPC-41061) を投与し、蝸牛・球形囊において内リンパ水腫軽減効果を認めた。内リンパ水腫形成にVP-AQP2 systemを介した水代謝機構の破綻が関与していることが考えられ、メニエール病の新しい治療薬としてV2R拮抗的阻害薬が応用できる可能性が示唆された。

③臨床的研究

・Gd造影MRIによって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、定期的な聴力検査によって聴力低下を確認する必要がある。

・メニエール病の聴力予後悪化因子として、発症2年目までの聴力悪化が関係していると考えられた。聴力予後不良群ではめまい発作が頻発し難聴が進行していたことから、めまい発作に対する内耳の易傷害性が高いことが考えられた。聴力予後不良群は発症から治療開始までの期間が有意に長かったことから、早期介入がメニエール病の聴力予後を改善する可能性が示唆された。

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

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障害後の前庭神経系に与える影響を検討する。

・ゼブラフィッシュのネオマイシン有毛細胞

障害モデルを用いて、有毛細胞保護候補薬である漢方薬8種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ために、酸化ストレスを評価する。

②臨床的研究

・有酸素運動、水分摂取療法などの保存的療法の有効性を調べ、メニエール病の治療を体系づける。

・難治性メニエール病例にステロイド(dexamethasone, 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、その効果を検討する。

・中耳加圧療法の有用性を検討する。

・難治化予防対策として、内リンパ囊手術が対側発症を予防できるかを明らかにする。また、複数の治療案を含む無作為化比較試験を施行し、外科治療を回避できる治療を検索する。

・メニエール病の難聴に対する新しい薬剤を得る目的で当帰芍薬散の治療効果について検討する。

B. 研究方法

①基礎的研究

・通常の飼料と塩酸セルトラリンを含んだ特殊飼料とで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、RT-PCRでBDNF mRNAを検出した。前庭機能は前庭眼反射(VOR)の記録で評価した。また、抗酸化薬アスタキサンチンのモルモット前庭感覚細胞への影響を検索した。

・ゼブラフィッシュにネオマイシンを作用させ、感覚細胞障害の有無を検索した。次に、グループ分けしたゼブラフィッシュに保護候補薬物を投与し、有毛細胞残存率を評価した。酸化ストレスの影響をコントロール群、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

・メニエール病に有酸素運動を指導し、水分摂取療法を行った。

・難治性メニエール病に鼓室換気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。

・メニエール病にDEXの鼓室内注入療法、GM鼓室内注入療法を施行した。

・メニエール病にMeniett[®]と鼓膜マッサージを行い、めまいと聴力を治療前と治療後で比較した。

・一側にのみ発症し両側に内リンパ水腫を有するメニエール病に対して、内リンパ囊高濃

度ステロイド挿入術を施行し、対側発症の有無を検討した。

・薬物治療を続行する群、水分大量摂取群、鼓膜換気チューブ留置群、暗所睡眠指導群の4群に分け、無作為化比較試験を施行した。

・難聴が回復しないメニエール病に対して、当帰芍薬散を8週間以上投与し、難聴に対する効果を検討した。

C. 研究結果

①基礎的研究

・塩酸セルトラリン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 の有意の増加を認めた。一側前庭障害動物では、通常飼料摂取群では回転後眼振を認めたが、塩酸セルトラリン摂取群では回転後眼振を認めなかった。アスタキサンチンにもモルモット感覚細胞における抗酸化作用が認められた。

・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か月後に著明に改善した。聴力の成績は、改善28.6%、不変60.3%であった。聴力が改善しやすいのは低音障害や発症早期に限られ、進行するとストレス対策と有酸素運動を強力に実践しても聴力改善率は低くなった。

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、聴力を改善させた。

・鼓室換気チューブ留置後のめまいの改善は43%、軽度改善は29%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鼓室内注入療法のめまいの改善率は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[®]、鼓膜マッサージ器両治療器とも治療後24か月までのめまい発作回数を有意に減少させた。

・内リンパ嚢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した。薬物治療を続行する群、水分大量摂取指導する群、鼓膜換気チューブ留置を施行する群、暗所睡眠指導する群の4群に分けた検討では、後者3群はいずれも薬物治療のみより、めまい・難聴に有効であった。

・当帰芍薬散を投与した結果、125、250、500、8000Hzにて有意の聴力の改善を認めた。10dB以上の聴力改善を認めたものは125Hzで91%、250、500Hzで73%、8000Hzで36%であった。

D. E. 考察と結論

①基礎的研究

・ヒトに用いる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。また、前庭障害時のBDNF mRNA量を増加させることから、めまいが遷延する難治性めまいに対する抗うつ薬の有用性が示唆された。アスタキサンチンの抗酸化作用も前庭感覚細胞で認められ、候補薬剤としてあげられた。

・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し、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有毛細胞障害がケルセチンの抗酸化作用によって保護された。1か月で数種類スクリーニングできることから、多数の薬剤の評価にはきわめて有用な方法である。

②臨床的研究

・ストレス対策、有酸素運動をメニエール病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、難聴の長期治療成績は、従来の治療法よりも有意に良く、水分摂取は循環血漿量を増加させ、AVPの分泌を抑制し、AVPV2Rの機能亢進状態を正常化させるものと推定した。

・鼓室換気チューブ留置による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が推定された。

・DEX鼓室内注入療法は比較的聴力が保たれている例や両側例、または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鼓室内注入療法は難聴例、中等度以上の一側前庭障害例、DEX鼓室内注入療法無効例などに適応がある。なお、GMのshot gun投与方法では半数以上に聴力低下を認め、投与方法としてはtitration法が望ましいと考えられた。この結果は「メニエール病難治例の診療指針」の重要な一部となった。

・鼓膜マッサージ器は鼓膜換気チューブの挿入が不要で治療を即座に開始できるなどの利点があり、今後普及が望まれる。

・難治化予防では、メニエール病の両側化を阻止することが重要である。一側に発症し両側に内リンパ水腫を有するメニエール病への内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術は、対側発症を予防することがわかった。症状が一側にのみ限局している間に、何らかの有効な治療法を見出す必要があると考える。

・水分大量摂取、鼓膜換気チューブ留置、暗所睡眠指導はいずれも薬物治療のみより、めまい・難聴に有効であった。その際、ストレス指標となる血中抗利尿ホルモン値が有意に減少していた。ストレスはそのまま存在しても、ストレス・ホルモンを調節することが重要と考えられた。

・当帰芍薬散をメニエール病の治療に応用した結果、部分的ではあるが聴力の改善を認めた。当帰芍薬散は、NGFの増加作用やフリーラジカルの抑制による神経保護作用があるとされている。今回検討した症例はいずれも、1年以上にわたる治療で聴力改善が認められなかった症例であり、当帰芍薬散の効果が認められたことから、メニエール病の難聴に対する治療の一つとして応用できると考えられた。

V. メニエール病重症度判定の研究 (渡辺)

A. 研究目的

メニエール病の症状のうち、社会生活上の影響がもっとも大きいのは、めまい発作の反復である。日本平衡神経科学会診断基準化委員会(1987)や米国のAAO-HNS(1995)による重症度分類が公表されている。これらは、治療前後のめまい発作回数が判定の基準となっており、診療時点のめまい重症度を評価するものではない。今回、めまい発作頻度による重症度分類方法を考案した。

B. 研究方法

厚生省(当時)特定疾患メニエール病調査研究班の疫学症状調査(1975-77)で登録されたメニエール病確実例520例を検討し、発作頻度による重症度の基準を考案した。

C. 研究結果

1か月に4回以上とそれ未満・1か月に1回以上の症例がほぼ同数で、両者の合計は全体の45%であった。これらの症例は、高度のめまい発作予防対策が必要な症例群と考えられた。一方、2か月に1回以下のめまい発作頻度の症例は約30%で、これらは、現治療の継続と発作時の治療を主体としてよいと考えられた。

以上を総合的に考慮し、A(発作週1回以上)

を極めて重症、B(月1-3回)を重症、C(1/2月~1/4月)を中等症、それより低頻度(D)を軽症と分類することを提案する。また、めまい発作の終息が一定期間以上持続している状態の評価を併用するのが適当と考える。この場合、発作が再発した場合は、再発例として無発作期間と再発後の経過を勘案して別に評価し、発作終息の長期評価を行うことが望ましい。

D. E. 考察と結論

これまで不明確であったメニエール病のめまい重症度について、発作頻度から計数的に評価する方法を提案した。また、発作終息を取り入れた評価法の治療効果判定への導入を考案した。

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

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。iPS(induced pluripotent stem cell)細胞を用いて有毛細胞を再生させる新規治療法の開発をめざす。

・めまいを主訴とする外リンパ瘻症例へのCochlin tomo protein(CTP)の診断的有用性を検討する。

・前庭機能障害の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。近赤外線分光法(NIRS)を用いて、直立姿勢保持中の大脳皮質活動を記録・評価する。

②臨床的研究

・内耳性疾患とBPPV発症の関連性を検索し、BPPVの発症原因を解明する。BPPVの難治化の要因を検索する。

・video head impulse test(vHIT)の診断的有用性を検討する。

・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画像で障害神経を同定し、造影効果を検討する。

・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し、メニエール病へ移行する要因を明らかにする。

・一側性内耳疾患患者の骨導oVEMPを測定し、cVEMP、SVV、温度刺激検査、臨床経過と比較し診断的有用性を検討する。

・精神的ストレスがないメニエール病患者での身体的ストレス(疲労)の有無を検索する。

B. 研究方法

①基礎的研究

・マウスiPS細胞は山中研究室から供与された256H18 (Oct3/4, Sox2, Klf4)を用いた。マウス前庭組織とヒトiPS細胞から神経系へ分化誘導した神経前駆細胞(human neural stem cell: hNSC)を共培養し、シナプス形成および機能について検討した。

・ウェスタンブロット法でCTPを検出した。(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た。

・直立施設保持の記録装置としてNeuroCom社製EquiTest[®]、大脳皮質血流の測定装置としてNIRS測定装置を用いた。被験者はNIRS計測用ヘッドキャップを着用し、頭頂部から右側頭部の計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。

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で、発症早期に頭位誘発性めまいと方向交代性眼振を同時に認めた症例について検討した。長期臥床や頭部外傷後のBPPVの臨床像を検討した。

・めまい患者にhead impulseを加えVORをvHITで記録した。

・急性低音障害型感音難聴が高度難聴に進行する症例の臨床像を解析した。特発性難聴で平衡障害を伴った症例の疫学的、機能的所見について検討した。

・oVEMPを施行した前庭神経炎22例、突発性難聴65例、メニエール病22例を対象とし、cVEMP、SVV、温度刺激検査、聴力検査、臨床経過と比較検討した。

・メニエール病発作期の症例を、質問紙票(SRQ-DもしくはSDS)でうつ傾向にある(うつ(+))メニエール群)6症例、うつ傾向のない(うつ(-))メニエール群)9症例に分類した。唾液を採取し、ウイルスDNAを抽出した後、HHV-6とHHV-7のDNAを測定した。

C. 研究結果

①基礎的研究

・卵形嚢組織との共培養では卵形嚢内のhNSCはほとんど観察できなかった。一方、前庭組織内にhNSCを注入し培養した組織では、アクソン様突起を持つGFP陽性細胞を認め、有毛細胞とのシナプス様接触も認めた。また組織内のGFP陽性細胞について細胞外記録を行ったところ、自発発火を認めた。

・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。

・SOT2、5および6において右側頭部領域(前頭弁蓋皮質/下前頭回、右上側頭回、右頭頂弁蓋皮質)でOxyHb濃度の有意な上昇を認めた。SOT5および6では補足運動野の賦活化、SOT6単独では運動前野と後部頭頂皮質(縁上回、体性感覚野)の賦活化を認めた。

②臨床的研究

・方向交代性頭位眼振出現時にBPPVと同様の激しいめまいを生じた症例が存在した。これら内耳疾患に合併したBPPV様症候例では、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。長期臥床と頭部外傷後のBPPVの治癒も遷延した。

・めまい患者群ではHITのVORgain低下やCatch up saccadeが高率に認められた。

・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。

・完全半規管麻痺症例の前庭神経炎では部分半規管麻痺症例と比べoVEMP異常率が有意に高かった。oVEMPは上前庭神経系由来と考えられた。oVEMPは前庭神経炎で異常率が高く、突発性難聴、メニエール病では低かった。一側性内耳疾患ではcVEMP異常とoVEMP異常に有意差はなかった。突発性難聴では初診時の聴力とoVEMP異常は有意な関連はなかったが、聴力予後が悪い例のoVEMP異常は有意に多かった。

・うつ(-)メニエール病群では、HHV-6と-7の両方陽性例は56%あり、うつ(+)メニエール病群で両方陽性の症例はなかった。

・SOT2、5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、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。SOT6のみが賦活化したのは運動前野と後部頭頂皮質であった。

D. E. 考察と結論

①基礎的研究

・前庭組織に注入したhNSCが1週間の培養により、電気生理学的機能を有する神経細胞へと分化誘導できた可能性が考えられた。また前庭組織外に存在するGFP陽性細胞では、電気生理学的に未成熟な神経細胞もしくはグリア細胞に分化している可能性が示唆された。前庭組織に神経細胞分化誘導因子が含まれてい

る可能性が高く、今後更なる検討が必要である。

・客観的な判定が可能な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明らかになった。外リンパ瘻の早期の診断で医療費も抑制できると考えられた。

・NIRS-SPMを用いることで、前庭覚関連大脳皮質領域をはじめとする広範囲の大脳皮質領域が、視覚や体性感覚入力の変化に対応した体平衡調節に関与していることが明らかになった。今後、前庭機能障害患者での中枢性代償の機序の解明に応用される。

②臨床的研究

・内耳疾患に合併したBPPV様症候例の一部は頭位治療に抵抗し、減衰傾向が弱く、他のBPPV例とは異なる要因が関与する可能性がある。長期臥床、頭部外傷もBPPVを難治化させることが23年度の研究で判っており、振動刺激の併用など理学療法工夫が必要と考えられた。

・VOR gainの定量化、catch up saccadeのグラフ化、ビデオ記録などが同時に可能になった。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。

・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合併する場合、高度の聴力低下が起こる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が起こ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、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。

・oVEMPは内耳疾患の評価と突発性難聴の予後推定に有用と考えた。

・メニエール病はストレスの関与が大きく、ストレス回避が治療に有効である。患者は精神的なストレスに加え、疲労が蓄積していることも多い。身体的ストレスのみのメニエール病群は十分な休息と保存的な治療で軽快する傾向にあった。うつ傾向にないメニエール病患者の多くで唾液中の各ヘルペスが陽性であり、身体的ストレスの蓄積が推測された。

特にHHV-7陽性率が高く、長期に疲労が蓄積していることが示唆された。ヘルペスウイルスDNA測定で、身体的ストレス、精神的ストレスいずれが負荷になっているかが治療前にわかれば、難治例の早期の選別が可能になると思われる。

VII. 研究発表

1. 論文発表

研究代表者

- ・Otsuka K, Negishi M, Suzuki M, Inagaki T, Yatomi M, Konomi U, Kondo T, Ogawa Y: Experimental study on the aetiology of benign paroxysmal positional vertigo due to canalolithiasis: comparison between normal and vestibular dysfunction models. J Laryngol Otol 128:68-72, 2014
- ・Ogawa Y, Itani S, Otsuka K, Inagaki T, Shimizu S, Kondo T, Nishiyama N, Nagai N, Suzuki M: Intermittent positional downbeat nystagmus of cervical origin. Auris Nasus Larynx 41:234-237, 2014
- ・Nagai N, Ogawa Y, Hagiwara A, Otsuka K, Inagaki T, Shimizu S, Suzuki M: Ocular vestibular evoked myogenic potentials induced by bone-conducted vibration in patients with unilateral inner ear disease. Acta Otolaryngol 134:151-158, 2014
- ・Otsuka K, Suzuki M, Negishi M, Shimizu S, Inagaki T, Konomi U, Kondo T, Ogawa Y: Efficacy of physical therapy for intractable cupulolithiasis in experimental model. J Laryngol Otol 127:463-437, 2013
- ・Otsuka K, Ogawa Y, Inagaki T, Shimizu S, Konomi U, Kondo T, Suzuki M: Relationship between clinical features and therapeutic approach for benign paroxysmal positional vertigo outcomes. J Laryngol Otol 127: 962-967, 2013
- ・鈴木 衛: めまいの診断・治療の今後の課題・展望. Pharma Medica 31: 59-63, 2013
- ・小川恭生, 稲垣太郎, 鈴木 衛: めまい、ふらつきを訴える患者がきたら. 診断と治療 101: 102-107, 2013
- ・小川恭生, 鈴木 衛: 夜間・救急外来での疾患鑑別法: めまい. 耳喉頭頸 85: 74-78, 2013
- ・稲垣太郎, 鈴木 衛, 大塚康司, 矢富正徳,

- 根岸美帆, 小川恭生: 循環障害モデルにおける末梢前庭器の形態変化. *Equilibrium Res* 72: 472-477, 2013
- 清水重敬, 鈴木 衛: 更年期におけるめまい. *ENTONI* 151: 20-26, 2013
 - 許斐氏元, 近藤貴仁, 鈴木 衛, 大塚康司, 稲垣太郎, 清水重敬, 小川恭生: 膜迷路障害モデルにおける前庭器の変化 —各半規管におけるクプラの変化の検討— *Equilibrium Res* 72: 478-484, 2013
 - Aoki M, Nishihori T, Jiang Y, Nagasaki S, Wakaoka T, Ito T: Damping control of balance in the medial/lateral direction and the risk of falling in the elderly *Geriatric Gerontol Int* 13: 182-189, 2013.
 - Aoki M, Tanaka K, Wakaoka T, Kuze B, Hayashi H, Mizuta K, Ito Y: The association between impaired perception of verticality and cerebral white matter lesions in the elderly patients with orthostatic hypotension. *J Vestib Res* 23: 85-93, 2013.
 - Wakaoka T, Motohashi T, Hayashi H, Kuze B, Aoki M, Mizuta K, Kunisada T, Ito Y: Tracing Sox10-expressing cells elucidates the dynamic development of the mouse inner ear. *Hear Res* 302: 17-25, 2013.
 - Aoki M, Hayashi H, Takagi C, Tanahashi S, Kuze B, Mizuta K, Ito Y: Management of chronic dizziness. *J Symptoms Signs* 2: 94-102, 2013.
 - 時田 喬, 宮田英雄, 青木光広: 重心動揺の周波数解析〜ピーク面積一周波数スペクトル検査の提唱〜 *Equilibrium Res* 72: 238-246, 2013.
 - 水田啓介, 青木光広, 出原啓一: 前庭神経炎 *Equilibrium Res* 72: 135-144, 2013.
 - Tsukada K, Moteki H, Fukuoka H, Iwasaki S, Usami S: Effects of EAS cochlear implantation surgery on vestibular function. *Acta Otolaryngol* 133: 1128-1132, 2013
 - Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, Satoh R, Okamoto M.: Effects of arginine vasopressin on auditory brain stem response and cochlear morphology in rats, *Auris Nasus Larynx*. in press.
 - 長沼英明: メニエール病に対する水分摂取療法と抗めまい薬 update. *MB ENTONI* 162:11-17, 2014
 - 長沼英明: 平衡リハビリテーションをうまく行かせるには?. *JOHNS*. 29: 1929-1934. 2013
 - 落合敦, 長沼英明: グリセロール検査. *JOHNS* 29: 1511-1514, 2013.
 - 渡辺行雄: めまいとともに 40 年. *日耳鼻* 116:808-817, 2013.
 - 渡辺行雄: メニエール病の診断と治療. *Pharma Medica* 310: 10, 29-31, 2013
 - 渡辺行雄: 小児のメニエール病・遅発性内リンパ水腫. *ENTONI* 158:41-47, 2013
- 分担研究者
- 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*. 40:422-4, 2013
 - 杉崎 一樹, 小泉 康雄, 岩村 美生, 荒木隆一郎, 加瀬 康弘, 池園 哲郎, 八木 聡明: 頭部傾斜時の眼球運動の 3次元解析(3D analysis of binocular eye movement during head tilt)(英語). *埼玉医科大学雑誌* 39: 121-129, 2013
 - 池園哲郎: 【検査結果をどう読むか?】 平衡覚領域の検査 圧刺激検査. *JOHNS* 29:1547-1550, 2013
 - 池園哲郎: 難治性めまいへのアプローチ 外リンパ瘻 診断基準の改定と臨床所見の特徴. *Equilibrium Research* 72: 215-221, 2013
 - 池園哲郎: 【耳鼻咽喉科領域の外傷】 外傷性外リンパ瘻. *ENTONI* 155:17-22, 2013
 - 池園哲郎: 外リンパ瘻. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 85: 242-247, 2013
 - 伊藤壽一: 内耳の再生医療. *日本医師会雑誌* 142: 763-766, 2013
 - 古田一郎, 山本典生, 平海晴一, 坂本達則, 伊藤壽一: 耳硬化症に対するアブミ骨手術再手術症例の検討. *Otol. Jpn* 23: 131-135, 2013
 - Tateya T, Imayoshi I, Tateya I, Hamaguchi K, Torii H, Ito J, Kageyama R: Hedgehog signaling regulates prosensory cell properties during the basal-to-apical wave of hair cell differentiation in the

- mammalian cochlea. *Development* Dec 40: 3848-3857, 2013
- Hori R, Nakagawa T, Yamamoto N, Hamaguchi K, Ito J : Prostaglandin E receptor subtype EP4 agonist serves better to protect cochlea than prostaglandin E1. *Auris Nasus Larynx* 534 : 539-542, 2013
 - 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* 15:8-9. 18-23, 2013
 - Hayashi Y, Onomoto K, Narita R, Yoneyama M, Kato H, Nakagawa T, Ito J, Taura A, Fujita T : Virus-induced expression of retinoic acid inducible gene -I and melanoma differentiation-associated gene 5 in the cochlear sensory epithelium. *Microbes Infect* 132 : 592-598, 2013
 - Hayashi Y, Yamamoto N, Nakagawa T, Ito J : Insulin-like growth factor 1 inhibits hair cell apoptosis and promotes the cell cycle of supporting cells by activating different downstream cascades after pharmacological hair cell injury in neonatal mice. *Mol Cell Neurosci*. 56 : 29-38, 2013
 - Kakigi A, Takubo Y, Egami N, Kashio A, Ushio M, Sakamoto T, Yamashita S, Yamasoba T. : Evaluation of the internal structure of normal and pathological Guinea pig cochleae using optical coherence tomography. *Audiol Neurotol*. 18 : 335-43, 2013
 - Egami N, Kakigi A, Sakamoto T, Takeda T, Hyodo M, Yamasoba T. : Morphological and functional changes in a new animal model of Ménière's disease. *Lab Invest* : 93 : 1001-11, 2013
 - 宇野敦彦、堀井 新、今井貴夫、大崎康宏、鎌倉武史、北原 紘、滝本泰光、太田有美、森鼻哲生、西池季隆、猪原秀典 : 内リンパ水腫診断における内耳造影 MRI の有用性—造影剤投与方法による比較と蝸電図・グリセロールテストとの比較. *日耳鼻* 116: 960-968, 2013
 - 大藪芳之、北原 紘、福嶋宗久、道場隆博、今井隆介 : 外リンパ瘻疑い例に対する手術治療成績の検討. *Equilibrium Res*. 72: 91-96, 2013
 - 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 TRPV1 and TRPA1 in rat vestibular ganglia. *Neurosci. Lett*. 552: 92-97, 2013
 - Hio-S, Kitahara-T, Uno-A, Imai-T, Horii-A, Inohara-H : Psychological condition in patients with CP-angle tumor. *Acta Otolaryngol*. 133: 42-46, 2013
 - 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*. 133: 246-252, 2013
 - Furukawa-M, Kitahara-T, Horii-A, Uno-A, Imai-T, Ohta-Y, Morihana-T, Inohara-H, Mishiro-Y, Sakagami-M : Psychological condition in patients with intractable Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*. 133: 584-589, 2013
 - Imai-T, Masumura-C, Takeda-N, Kitahara-T, Uno-A, Horii-A, Nishiike-S, Ohta-Y, Higashi-shingai-K, Morihana-T, Okazaki-S, Kamakura-T, Takimoto-Y, Inohara-H : Pseudo-anterior canalolithiasis. *Acta Otolaryngol*. 133: 594-599, 2013
 - Uno-A, Imai-T, Watanabe-Y, Tanaka-H, Kitahara-T, Horii-A, Kamakura-T, Takimoto-Y, Osaki-Y, Nishiike-S, Inohara-H : Changes in endolymphatic hydrops after sac surgery examined by Gd enhanced MRI. *Acta Otolaryngol*. 133: 924-929, 2013
 - Fukushima-M, Kitahara-T, Horii-A, Inohara-H : Effects of endolymphatic sac decompression surgery on endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol*. 133: 1292-1296, 2013
 - Kitahara-T, Fukushima-M, Uno-A, Imai-T, Ohta-Y, Morihana-T, Kamakura-T, Horii-A, Inohara-H : Long-term results of endolymphatic sac drainage with local steroids for intractable Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx* 40: 425-430,