

温度刺激検査のCP%の算出を行ない、得られた結果から、 $CP < 20\%$  群、 $20\% \leq CP < 60\%$  群、 $CP \geq 60\%$  群の各群に分類した。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の承認のもとで各研究を行った。

### C. 研究結果

1) 難治性のめまいを主訴として受診し、CTP陽性であった5症例を報告した。これらの症例の症状、生理学的所見をみると、下記のような特徴があり、症状、生理学的検査所見からは確定診断が難しいことを示している。

- ・ 誘因から分類したカテゴリーの1, 2, 3, 4 (表2) それぞれの症例が存在した。明らかな誘因の無い idiopathic 例も今回診断された。
- ・ 難聴の経過は進行性、突発性、また聴覚障害が無く聴力正常な症例も存在した。
- ・ めまいの主訴は平衡障害やフラフラ感が多かった。
- ・ ポップ音、流水様耳鳴は認めない症例の方が多かった。
- ・ 前医での様々な検査でも原因が同定されず、中枢性めまい、心因性めまいなどの診断がなされていた。
- ・ 原因精査のために多額の医療費が費やされている症例が多かった。
- ・ 診断が確定せず病脳期間が長いものが多かった。今回の症例でも、めまいが発症してから、外リンパ瘻とされ内耳窓閉鎖術を施行するまでに5~12か月が経過していた。
- ・ 内耳窓閉鎖術後を施行すると、めまい症状は全例で改善している。著明に改善した例では、車いす移動が必要な平衡障害が、歩行して退院できた。聴力の経過に関しては、改善例、不変例ともに認めた。

2) CPの結果により分類し評価した。

#### 1. $CP < 20\%$ 群

本群には27例が該当した。その中で「CUSあり」、「VOR gain低下」と判定された患者はそれぞれ3例(11%)に認められた。

#### 2. $20\% \leq CP < 60\%$ 群

本群は33例が該当した。その中で「CUSあり」は10例(30%)、「VOR gain低下」は8例(24%)にそれぞれ認められた。

#### 3. $CP \geq 60\%$ 群

本群は33例が該当した。その中で「CUSあり」は32例(97%)、「VOR gain低下」は28例(85%)にそれぞれ認められた。

### D. 考察

1) CTP 蛋白を用いた外リンパ瘻確定診断法は、突発性難聴やメニエール病など、特発性疾患が主であった内耳性難聴・めまいの「病因診断」を可能とし、その病態解明、原因に基づく治療を可能とする。今回経験したCTP陽性のめまい症例は、どれも治療に抵抗性で、病脳期間が長く、数か所の病院を受診していた。このことから、難治性のめまい患者の中には、外リンパ瘻が含まれていると考える。治療に抵抗するめまい患者の鑑別診断に外リンパ瘻を考慮すべきと考える。

めまいの原因確定のため、CTP検査を診療の早期に取り入れることで、診断がつかないために行われる不要な検査を避け得る。CTP検査は診断確定と手術治療による根治治療を可能にするばかりではなく、不要な検査・治療・入院を省き、医療費削減にも貢献すると考える。

2) 本装置を利用することにより、VOR gainの定量化やcatch up saccadeのグラフ化やビデオ記録が同時に可能となった。さらに、catch up saccadeには、HITで認識されていた目視できるovert catch up saccadeだけでなく、目視できないcovert catch up saccadeも存在すること、さらに両者が合併したタイプも存在することなど、vHITによる新たな知見が得られている。

### E. 結論

#### 1)

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) 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

- 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(4):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(2):121-129 2013.03
  - 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(9):1547-1550 2013.09
  - 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(4):215-221 2013.08
  - 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 2013.07
  - 池園 哲郎  
外リンパ瘻 耳鼻咽喉科・頭頸部外科  
85(5):242-247, 2013.4
- ## 2. 学会発表
- Ikezono T Instruction course  
Perilymphatic fistula with high diagnosis accuracy : A novel perilymph specific protein "cochlin tomo-protein" : 2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE  
*ORL-HNS (Nice, FRANCE)* 2013. 4. 27-30
  - Ikezono T Symposium  
Inner ear proteomics identifies unique structures of cochlin isoforms - insights to cochlin function and pathophysiology of dfna9- : 20th World Congress of the International Federation of Oto-Rhino- Laryngological Societies iFOS (Seoul)2013. 6. 4
  - Ikezono T Symposium  
Inner ear trauma with perilymphleakage Clinical characteristics revealed by novel biochemical diagnostic marker : 20th World Congress of the International Federation of Oto-Rhino- Laryngological Societies iFOS (Seoul)2013. 6. 4
  - Ikezono T, Usami S, Suzuki M, Ogawa K Panel discussion  
What is special with perilymph? Clinical characteristics revealed by novel biochemical diagnostic marker Cochlin-tomoprotein(CTP) : 29th POLITZER SOCIETY MEETING the most prestigious meeting on Otology(Antalya TURKEY)2013. 11. 14-17
  - Ikezono T, Usami S  
Could post-CI perilymph leakage affect the hearing preservation? Clinical characteristics of perilymph leakage revealed by novel biochemikac diagnostic marker Cochlin - tomoprotein(CTP) : New Trends in Hearing Implant Science2013(長野県北安曇郡)2013. 10. 27
  - Mastuda H, Sakamoto K, Sugizaki K, Shindou S, Ikezono T, Kase Y  
Cochlear implantation in a case of Otitis Media with ANCA associated vasculitis : 29th POLITZER SOCIETY MEETING the most prestigious meeting on Otology(Antalya TURKEY)2013. 11. 14-17
  - Sakamoto K, Obuchi C, Shiroma M, Matsuda H, Sugizaki K, Shindou S, Ikezono T  
Auditory temporal processing in cochlear implant users -Effectiveness of time compressed speech and individual backgrounds- : 29th POLITZER SOCIETY MEETING the most prestigious meeting on Otology(Antalya TURKEY)2013. 11. 14-17
  - 池園 哲郎  
教育講演 : 外リンパ瘻の臨床-診断のバイオマーカー-CTP の診断性能と診断基準改定 : 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2013. 5. 15-18
  - 池園 哲郎  
International Panel discussion:Decision making in ear surgery : 第 23 回日本耳科学会総会 2013. 11. 24-26

- ・池園哲郎 公募インストラクションコース  
外リンパ瘻 (CTP 検査の有用性) 第 23 回日本耳科学会総会 2013. 11. 24-26
  - ・新藤晋, 杉崎一樹, 池園哲郎, 松田帆, 柴崎修, 伊藤彰紀, 水野正浩, 加瀬康弘  
ドライブレコーダーを利用した携帯型眼振記録装置の試作: 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2013. 5. 15-18
  - ・松田帆, 坂本圭, 新藤晋, 杉崎一樹, 池園哲郎  
中耳真珠腫初回手術例の検討: 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2013. 5. 15-18  
発表年月日 2013. 5. 17
  - ・杉崎一樹, 松田帆, 新藤晋, 池園哲郎, 加瀬康弘  
滲出性中耳炎治療中に発症した外リンパ瘻  
確実症例: 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2013. 5. 15-18
  - ・井上準, 井上智恵, 松田帆, 杉崎一樹, 中島正己, 和田伊佐雄, 新藤晋, 上條篤, 中嶋正人, 池園哲郎, 加瀬康弘  
当科における IgG4 関連疾患の症例: 第 114 回日耳鼻崎玉県地方部会学術講演会 2013. 6. 16
  - ・松田帆, 井上智恵, 井上準, 杉崎一樹, 中島正己, 和田伊佐雄, 新藤晋, 上條篤, 中嶋正人, 池園哲郎, 加瀬康弘  
抗酸菌性中耳炎の 3 症例: 第 114 回日耳鼻崎玉県地方部会学術講演会 2013. 6. 16
  - ・池園哲郎, 堤内亮博, 松田帆, 杉崎一樹, 新藤晋, 中嶋正人, 加瀬康弘  
耳科手術における CO<sub>2</sub> レーザーの効用: 第 75 回耳鼻咽喉科臨床学会 2013. 7. 11-12
  - ・坂本圭, 小淵千絵, 城間将江, 松田帆, 池園哲郎  
人工内耳装用者の聴覚情報処理に関する研究—倍速音声と背景要因に関する検討—: 第 58 回日本聴覚医学会総会 2013. 10. 24-25
  - ・池園哲郎  
外リンパ瘻診断基準の改定と診断精度評価: 第 58 回日本聴覚医学会総会 2013. 10. 24-25
  - ・新藤晋, 池園哲郎, 杉崎一樹, 伊藤彰紀, 柴崎修, 水野正浩, 井上智恵, 加瀬康弘  
民生用デジタルカメラを用いた covert catch up saccade 検出の試み: 第 72 回日本めまい平衡医学会総会 2013. 11. 13-15
  - ・小林泰輔, 伊藤広明, 兵頭政光, 池園哲郎  
当科における外リンパ瘻手術例の検討: 第 72 回日本めまい平衡医学会総会 2013. 11. 13-15
  - ・杉崎一樹, 新藤晋, 池園哲郎, 伊藤彰紀, 柴崎修, 水野正浩, 井上智恵, 加瀬康弘  
CT から予想された所見と異なる MRI、前庭機能所見を呈した内耳奇形症例: 第 72 回日本めまい平衡医学会総会 2013. 11. 13-15
  - ・松田帆, 杉崎一樹, 新藤晋, 池園哲郎, 加瀬康弘  
CTP 検出法による迷路瘻孔の診断: 第 23 回日本耳科学会総会 2013. 11. 24-26
  - ・新藤晋, 池園哲郎, 杉崎一樹, 伊藤彰紀, 柴崎修, 水野正浩, 加瀬康弘  
当科における video Head Impulse Test の検討 第一報 温度刺激検査との比較: 第 23 回日本耳科学会総会 2013. 11. 24-26
- 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、八木聡明、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、八木聡明、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（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に利用できると考えて動物実験を行った。

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た。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。

また、摘出内耳は脱灰することで画像が改善したが、脱灰しないことでこれまで描出する方法がなかった耳石系の画像検査になり得る可能性が示唆された。

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) 現在多くの前庭障害者がいるにも拘わらず、これらの高度前庭障害に対する治療は困難で確立されていない。それ故、耳鼻咽喉科領域では高度前庭障害に対する新規治療方法の開発は最も重要なテーマの一つである。前庭障害に対する治療として細胞移植は有力な治療候補の一つであるが、移植した細胞が生着し、機能するかについての詳細は未だ明らかではない。今回我々は*ex vivo*の系を用いて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。マウス前庭組織へhNSCを注入した場合に有毛細胞とのシナプス様構造が確認出来、一部で神経細胞としての機能を確認することが出来た。hNSCが移植組織内で神経細胞に分化生着している可能性があると思われた。

#### 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(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ている。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) 哺乳類の前庭神経節細胞は加齢とと

もに減少し、前庭神経炎などで障害されると変性することが知られている。前庭代償により、ある程度の平衡障害は改善するとされているが、完全な再生は困難とされている。それ故、前庭障害治療として本研究では、新規治療法を確立するために、ヒト iPS (induced pluripotent stem cell) 細胞を用いて前庭神経節細胞の再生を試みた。

## B. 研究方法

### (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週の子仔において、聴性脳幹反応(ABR)と行動評価による前庭機能評価(Trunk curl test)を行った。引き続き、全身麻酔下に内耳骨包を保持したままで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) OCTによる前庭・半規管系の観察(脱灰の効果)

開心灌流固定、内耳摘出、後固定を行い、OCTで観察を行った。摘出・脱灰に内耳については、開心灌流固定、内耳摘出、後固定ののち、10%EDTAによる脱灰を1週間行ってからOCTで観察を行った。

比較対照とするため、前庭膜迷路を摘出してOCT観察も行った。

### (4) 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. ヒトiPS細胞：京都大学iPS研究所(堀田

秋津先生)から御供与頂いたGFP陽性の201B7を用いた。Liらの方法を参考にして、まずヒトiPS細胞を未分化な状態から神経系の幹細胞(hNSC)に分化誘導させた。

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、hNSCと共培養した。また前庭組織にhNSCを注入して1週間培養した。1週間後、組織内のGFP陽性細胞についてはextracellular recordingにて、組織外GFP陽性細胞についてはwhole cell recording電気生理学的機能を計測した。また、Myo7AおよびTuj1やNaV抗体にて免疫組織染色を行い、組織学的に評価した。

## C. 研究結果

### (1)-1. 内耳障害モデルを用いたin vivoでの内耳OCT

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。

### (1)-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。

### (1)-3. OCTによる前庭・半規管系の観察(脱灰の効果)

摘出前庭膜迷路の観察を行って、耳石やクプラがどのように描出されるかを確認の上、骨迷路の中の前庭・半規管の観

察を行った。生体内、摘出、摘出・脱灰で蝸牛の観察は可能であったが、半規管・前庭は、生体内では描出が困難で、摘出および摘出・脱灰内耳では照射の方向を工夫することで観察可能であった。摘出と摘出・脱灰では後者の方が精細な画像が得られた。脱灰しないことで耳石からの信号は強くなった。

内リンパ管は、正常マウスではほとんど観察することが出来なかったが、これは構造的に非常に小さいことが原因と考えられた。*Slc26a4*ノックアウトマウスでは、内リンパ管が著明な拡大を呈しており、これはOCTで同定可能であった。

(1)-4.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では組織とhNSCは離れて存在し、組織内でのhNSCは殆ど観察出来なかった。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。組織外のGFP陽性細胞について、ホールセル記録を行ったところ、電位依存性の外向きカリウム電流を認めたが、内向きナトリウム電流は認めなかった。

#### 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つつある。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。

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、前庭・半規管系では報告がなかった。今回は、摘出あるいは摘出・脱灰によって前庭の観察は可能であることが分か

った。また脱灰しないことによって耳石からのシグナルが得られたことから、これまでほとんど評価法のなかった耳石について、新たな検査方を提供する可能性がある。

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、前庭組織に注入したhNSCが1週間の培養により、電気生理学的に機能を有する神経細胞へと分化誘導出来た可能性が考えられる。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)哺乳類前庭組織内で、ヒトiPS細胞からのhNSCが神経細胞に分化生着している可能性があると思われた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・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術再手術症例の検討. *Otol. Jpn.*23. 131-135. 2013
- ・Hiraumi H, Yamamoto A, Yamamoto N, Sakamoto T, Ito J. : Detection of the petrosquamosal sinus in chronic otitis media using high-resolution CT. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 149. 488-491.2013
- ・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* 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.*15.18-23.2013
- Hayashi Y, Onomoto K, Narita R, Yoneyama M, Kato H, Nakagawa T, Ito J, Taura A, Fujita T. A 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
  - Eiamprapai P, Matsumura Y, Hiraumi H, Yamamoto N, Takakura S, Ito J. Rapid detection of bacterial DNA in mastoid granulation tissue with nested-PCR technique. *J Med Assoc Thai.* 96.460-466.2013
  - Hayashi Y, Yamamoto N, Nakagawa T, Ito J. nsulin-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
  - Kanemaru S, Umeda H, Yamashita M, Hiraumi H, Hirano S, Nakamura T, Ito J. C Improvement of eustachian tube function by tissue-engineered regeneration of mastoid air cells.123.472-476. 2013
  - Tona Y, Sakamoto T, Nakagawa T, Adachi T, Taniguchi M, Torii H, et al. In vivo imaging of mouse cochlea by optical coherence tomography. *Otol Neurotol.* 2014;35:e84-9.
2. 学会発表
- Ito J.: Inner Ear Regeneration, Otoprotection and Drug Delivery to the Inner Ear 11th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation (ESPCI 2013). 2013. May 25, Turkey.
  - Ito J.: Microendoscope to Clarify Applicability of Transtympanic Drug Delivery 20th IFOS World Congress, COEX Convention and Exhibition Center. June 1-5 2013, June 1, Korea.
  - Ito J.: Future Developments in the Diagnosis for Inner Ear Disorders. 20th IFOS World Congress, COEX Convention and Exhibition Center. June 1-5 2013, June 4. Korea.
  - Ito J.: Education Program : Regeneration Medicine for Inner Ear Diseases. AAO-HNSF 2013 Annual Meeting & OTO Expo, Vancouver, BC, Vancouver Convention Centre. September 29- October 2 2013. September 29. Canada.
  - Ito J.: The progression of regeneration therapy for sensorineural hearing loss. *New Trends in Hearing Implant Science 2013*, Kitaazumino, Hakuba Tokyu Hotel. October 26-27 2013. Octobre 26, Nagano.
  - Ito J.: 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. 東京都. 京王プラザホテル.
  - 伊藤壽一：MEMS/NEMS人工聴覚器による感音難聴治療法開発. 日本障害者リハビリテーション協会 厚生労働科学研究費平成24年度障害者対策総合研究事業研究成果発表会 (研究者向け). 平成25年1月29日. 東京都.
  - 伊藤壽一：内耳の再生医療.第19回東大・慶大ジョイントカンファレンス. 平成25年2月7日. 東京都.
  - 伊藤壽一：聞こえの仕組みと難聴、めまい. 耳の日記念公開講演会. 平成25年3月3日. 京都.
  - 伊藤壽一：人工内耳について.人工内耳相談会in宮津市. 平成25年3月17日. 宮津市.
  - 伊藤壽一：内耳の再生治療第11回山梨めまい・難聴・耳鳴研究会 学術集会. 平成25年4月25日. 甲府市.
  - 伊藤壽一：再生医療による難聴の治療.日本学術会議市民公開講座「加齢による耳と目の病気と最新治療」. 平成25年5月18日. 札幌市
  - 伊藤壽一：内耳障害に対する再生医療の現状. 第46回宮崎県耳鼻咽喉科懇話会. 平成25年6月13日. 宮崎市
  - 伊藤壽一.内耳の再生医療.第21回 Auris Nasus Larynx 石川. 平成25年10月26日. 金沢市
  - 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.
  - Sakamoto T, Tona Y, Nakagawa T, Ito J. In vivo visualization of endolymphatic hydrops using optical coherence tomography (OCT). ARO MWM 2013. 2013/2/16-20, Baltimore, MD /USA
  - Sakamoto T, Tona Y, Taura A, Nakagawa T, Ito J. Visualization of Internal Structures in the Vestibule and the Semicircular Canals using Optical Coherence Tomography (OCT). 50th Inner Ear Biology Workshop (IEB2013). 2013/9/10-13, Alcalá de Henares, Spain
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)



1. 特許取得  
断層画像による生体内構造の位置関係を取得  
する方法について、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** メニエール病の病理組織学特徴は内リンパ水腫であり、内耳水代謝機構の破綻ととらえることができる。水代謝に関しては腎臓で詳細な研究がなされ、水チャネルであるアクアポリン(AQP)が多数局在していることが知られている。近年、内耳にもAQPが局在していることが報告され、内耳水代謝機構に深く関与しているとされている。腎臓と同様、内耳液の恒常性維持に抗利尿ホルモン（バゾプレッシン；VP）を介したVP-AQP2システムが介在していることを支持する報告がなされている。このシステムの亢進が内リンパ水腫形成に関与していると考えられている。今回、我々は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、VPのレセプターであるV2Rの拮抗的阻害薬の効果について検討した。V2R拮抗的阻害薬であるOPC-41061は蝸牛・球形嚢において内リンパ水腫軽減効果を認めたが、血漿抗利尿ホルモン値と血漿浸透圧には影響を及ぼさなかった。今回の研究から、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。

## A. 研究目的

メニエール病の病理組織学特徴は内リンパ水腫であり、内耳水代謝機構の破綻ととらえることができる。水代謝に関しては腎臓で詳細な研究がなされ、水チャネルであるアクアポリン(AQP)が多数局在していることが知られている。近年、内耳にもAQPが局在していることが報告され、内耳水代謝機構に深く関与しているとされている。腎臓と同様、内耳液の恒常性維持に抗利尿ホルモン（バゾプレッシン；VP）を介したVP-AQP2システムが介在していることを支持する報告がなされている。このシステムの亢進が内リンパ水腫形成に関与していると考えられている。今回、我々は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、VPのレセプターであるV2Rの拮抗的阻害薬の効果について調べ、メニエール病の病態を解明するとともに、新しい治療薬としてのV2R拮抗的阻害薬の可能性を検討した。

## B. 研究方法

白色モルモット（300～350 g）26匹を2群に分け、組織学的検討に14匹、血液学的検討に12匹使用した。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 10mg/kg）を経口投与した群、V2R拮抗的阻害薬（OPC-41061

1mg/body）を鼓室内局所投与した群、コントロールとして生理食塩水を経口投与した群とした。経口投与の2群は、非手術側も組織学的検討に加えた。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 10mg/kgを経口投与した群、OPC-41061 1mg/bodyを鼓室内局所投与した群、コントロールとして生理食塩水を経口投与した群について、血漿VP値と血漿浸透圧を各群間で比較検討した。

有意差検定はTukey multiple comparison testを採用し、有意水準5%未満を有意差ありとした。

（倫理面への配慮）

動物実験は、東京大学大学院医学系研究科動物実験委員会の規定に沿って行った。

## C. 研究結果

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ている。しかしながら、手術後に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。また、OPC-41061を経口投与した群の非手術側も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10mg/kg経口投与した群、OPC-41061を1mg/body鼓室内局所投与した群、コントロールとして生理食塩水を経口投与した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。

#### D. 考察

メニエール病モデル動物におけるV2R拮抗薬の効果について検討した。内リンパ嚢閉塞術後4週間飼育した群は、蝸牛、球形嚢ともに明らかな内リンパ水腫を認めた。OPC-41061を10mg/kg経口投与した群、OPC-41061を1mg/body鼓室内局所投与した群ともに手術単独群と比較してV2R拮抗的阻害薬投与による水腫軽減効果を認め、内リンパ腔の大きさはコントロール群と有意差を認めなかった。このことは、内耳に認められているV2Rを介した水代謝機構が働いている可能性が示唆された。内リンパ嚢閉塞術を行わないでOPC-41061を10mg/kg経口投与した群の内リンパ腔の大きさは、蝸牛、球形嚢ともコントロール群と有意の差を認めなかった。このことは、OPC-41061は正常内耳には内リンパ腔容積を変化させるほどの影響を与えないと考えられる。血液学的検索では、OPC-41061を10mg/kg経口投与した群、OPC-41061を1mg/body鼓室内局所投与した群、コントロールとして生理食塩水を経口投与した群間で、血漿抗利尿ホルモン値と血漿浸透圧は有意の差を認めなかった。このことは、今回の実験で採用したOPC-41061の投与方法および投与量は、全身状態に影響を与えないで内リンパ水腫軽減効果が有ると考えられる。今後さらなる研究を行うことにより、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。

#### E. 結論

内リンパ嚢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について検討した。

OPC-41061は蝸牛・球形嚢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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 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 Neurootol.* 18(5):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(9):1001-11, 2013
- Takumida M, Takumida H, Kakigi A, Egami N, Nishioka R, Anniko M. Localization of aquaporins in the mouse vestibular end organs. *Acta Otolaryngol.* 133(8):804-13, 2013

##### 2. 学会発表

- Kakigi A. Role of Vasopressin-Aquaporin2 System in the Formation of Endolymphatic Hydrops and its Clinical Pictures. the 20th World Congress of The International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies, 2013. 6. 1-5, Seoul, Korea.
- 柿木章伸、山嵜達也. 内リンパ嚢閉塞術と抗利尿ホルモンV2作動薬によるメニエール病モデル動物のDPOAE (第1報). 第58回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 2013. 10. 24-25. 長野
- 柿木章伸、田久保勇也、江上直也、坂本幸士、山下真司、山嵜達也. Optical Coherence Tomographyによる蝸牛内部構造のリアルタイム観察. 第23回日本耳科学会総会・学術講演会. 2013. 11. 24-26. 宮崎

#### 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書  
メニエール病難治化予防対策および難治例対応策に関する研究  
研究分担者 北原 糺 大阪大学准教授

## 研究要旨

### 1) 難治化予防対策

A.臨床的に難治性メニエール病(メ病)一側例と診断された237例を、対側耳に無症候性内リンパ水腫が存在するかどうかに群分けし、内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術後5年目まで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した。

B.保存治療と外科治療の間に位置する治療案として、メ病確実例 297 例に水分摂取、鼓膜チューブ留置、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2年および聴力悪化防止率2年について、対照群に対して3群とも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、対照群に対して3群とも有意に減少した。一方、それ以外のストレス関連事象に有意な変化を認めなかった。メ病症例に対して何がしかの治療を施行したとき、血中抗利尿ホルモン値を効果的に減少させることができれば、現実に曝露されているストレスがそのままであっても、良好な治療成績を期待することができる、いわゆるストレス・ホルモン・マネジメントが有効である可能性が示唆された。

### 2) 難治例対応策

A.臨床的に難治性メ病両側例と診断された 101 例に内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術を施行し、術側耳のめまい・難聴に対する効果を検討した。めまい発作完全抑制率2年成績については、手術群、非手術群の間に有意差は認められなかった。一方、聴力温存率2年成績は悪聴耳手術、良聴耳手術に関わらず、対照群に比べて有意差を認めた。メ病両側例であっても、慎重に適応を検討した上であれば、外科治療も選択肢の一つになり得ると考えられた。

## A. 研究目的

### (1)難治化予防対策

難治化予防対策として、臨床的に一側メニエール病の症例に水腫検査を施行し、対側に内リンパ水腫の有無を確認したのち、内リンパ嚢手術が対側発症を予防できるかを明らかにした。

難治化予防対策として、難治例に対して外科治療を行う前に、外科治療を回避できる治療法が待ち望まれる。いくつかの治療案を含む、無作為化比較試験を施行した。

### (2)難治例対応策

難治例対応策として、両側化したメニエール病の症例に内リンパ嚢手術を施行し、術側耳のめまい発作抑制、難聴進行予防に有効であるかを検討した。

## B. 研究方法

### (1)難治化予防対策

厚労省前庭機能異常班のメニエール病診療ガイドラインにしたがい、臨床的に難治性メニエール病一側例と確定診断し、グリセロール・テストおよび蝸電図を用いて対側内リンパ水腫の有無を確認した上で、内リンパ嚢高濃度ステロイド留置術を施行した。対照群とともに少なくとも5年の経過観察中に、両側移行した人数%を比較検討した。

厚労省前庭機能異常班のメニエール病診療ガイドラインにしたがい、臨床的にメニエール病と確定診断し、一般的な薬物治療を4-8週間施行した。その段階で、治療前後のめまい・難聴症状の改善が認められない症例に対して、コンピュータ無作為抽出により、そのまま最善の内服治療を続行するI群、0.035g/kg/日の水分摂取+内服のII群、鼓膜チューブ留置+内服のIII群、6-7時間/日の暗所睡眠+内服のIV群に群分けし、AAOHNSの治療効果判定基準にしたがい、治療2年後の成績を検討した。

(2)難治例対応策

厚労省前庭機能異常班のメニエール病診療ガイドラインにしたがい、臨床的に難治性メニエール病一側例と確定診断し、グリセロール・テストおよび蝸電図を用いて対側内リンパ水腫の有無を確認した上で、内リンパ嚢高濃度ステロイド留置術を施行した。対照群とともに少なくとも5年の経過観察中に、両側移行した人数%を比較検討した。

ール病両側例と確定診断し、AAOHNSの治療効果判定基準にしたがい、内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術の術後2年の有効性を両側例対照群と比較検討した。

ヒト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た。

## C. 研究結果

### (1)難治化予防対策

臨床的に難治性メニエール病一側例と診断された237例(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年目の両側メニエール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した。

メニエール病確実例297例を、そのまま薬物治療を続行する群、水分大量摂取指導する群、鼓膜チュービングを施行する群、暗所睡眠指導する群の4群に分け、無作為化比較試験を施行した。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。

### (2)難治例対応策

臨床的に難治性メニエール病両側例と診断された101例のめまい発作完全抑制率2年について、対照群との間に有意差は認められなかった。聴力温存成績2年について、悪聴耳、良聴耳、いずれに関わらず、対照群との間に有意差を認めた。

## D. 考察および結論

### (1)難治化予防対策

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。臨床的に一側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、内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術を施行すると、術後5年の範囲では非手術群に比べ有意に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、何某かの有効な治療法を見出す必要があると考える。

薬物治療と外科治療の間に位置する治療法を模索するため、そのまま薬物治療を続行する群、水分大量摂取指導する群、鼓膜チュービングを施行する群、暗所睡眠指導する群の4群に分け、2010-2012年に無作為化比較試験を

施行した。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。その際、ストレス指標となる血液検査、アンケートの中で、血中抗利尿ホルモン値のみが有意に減少していた。ストレスはそのままあっても、ストレス・ホルモンをマネジメントすることが重要である可能性が示唆された。

### (2)難治例対応策

両側メニエール病に移行すると、さらに難治である。そのような状況下で、内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術を施行したところ、術側が悪聴耳、良聴耳、いずれに関わらず、非手術群に比べ聴力悪化防止に有効性を認めた。慎重に手術適応を考慮する必要があるが、両側メニエール病に対する内リンパ嚢手術は禁忌ではないと考える。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- Kamakura-T, Ishida-Y, Nakamura-Y, Yamada-T, Kitahara-T, et al: Functional expression of TRPV1 and TRPA1 in rat vestibular ganglia. *Neurosci Lett* 552: 92-97, 2013.
- Furukawa-M, Kitahara-T, Horii-A, Uno-A, Imai-T, et al: 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, et al: Pseudo-anterior canalolithiasis. *Acta Otolaryngol* 133: 594-599, 2013.
- Uno-A, Imai-T, Watanabe-Y, Tanaka-H, Kitahara-T, et al: 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, et al: Long-term results of endolymphatic sac drainage with local steroids for intractable Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx* 40: 425-430,

- 2013.
- Ozono-Y, Kitahara-T, Tomiyama-Y, Nishiike-S, Morita-H, et al: Differential diagnosis of vertigo and dizziness at the emergency department. *Acta Otolaryngol* 134: 140-145, 2014.
  - Okamoto-H, Fukushima-M, Teismann-H, Lagemann-L, Kitahara-T, et al: Constraint-induced music therapy for sudden sensorineural hearing loss – a pilot study. *Scientific Reports*, in press.
  - Kitahara-T, Horii-A, Imai-T, Ohta-Y, Morihana-T, et al: Does endolymphatic sac decompression surgery prevent bilateral development of unilateral Meniere's disease? *Laryngoscope*, in press.
  - 宇野敦彦、堀井 新、今井貴夫、大崎康宏、鎌倉武史、北原 糺ら: 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.
  - 大菌芳之、北原 糺、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.
  - 北原 糺: 総説: 内リンパ水腫と水代謝・基礎から臨床まで—メニエール病におけるストレス・ホルモンと内リンパ嚢・水代謝—. *Equilibrium Res* 72: 268-273, 2013
2. 学会発表
- Karnakura-T, Ishida-Y, Nakamura-Y, Yamada-T, Kitahara-T, et al: Functional analysis of TRPA1 and TRPV1 channels in rat vestibular ganglia. 36th Annual ARO Midwinter Meeting in Maryland, February, 2013.
  - Kitahara-T: Acute vestibular peripheral vertigo at ER. 20th IFOS in Seoul, Symposium of acute spontaneous vertigo: evaluation at ER, June, 2013.
  - Takimoto-Y, Imai-T, Kitahara-T, Inohara-H: Evaluation of eye movements in eccentric rotation on three dimensional VOR in human. 20th IFOS in Seoul, June, 2013.
  - Imai-T, Kitahara-T: Failure of liberatory maneuvers in BPPV. 29th Politzer Society Meeting in Antalya, Symposium of ask to the experts, November, 2013.
  - 大菌芳之、北原 糺、福嶋宗久、道場隆博、今井隆介ら: 当院救急外来におけるめまい疾患の検討. 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会、H25.05.
  - 福嶋宗久、北原 糺、道場隆博、大菌芳之、今井隆介ら: 内リンパ水腫手術後のめまい発作完全抑制症例に関する検討. 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会、H25.05.
  - 古川雅史、北原 糺、伊東真人、宇野敦彦、今井貴夫ら: 難治性メニエール病の手術または保存治療効果に与える心理面の影響. 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会、H25.05.
  - 北原 糺、古川雅史、今井貴夫、猪原秀典: 難治性メニエール病の治療効果に与える心理面の影響. 第 5 回耳鼻咽喉科心身医学会、H25.10.
  - 北原 糺、今井貴夫、鎌倉武史、滝本泰光、大菌芳之ら: 対側に無症候性内リンパ水腫を持つ一側メニエール病の両側移行に関して. 第 72 回日本めまい平衡医学会、H25.11.
  - 宇野敦彦、堀井 新、今井貴夫、北原 糺、鎌倉武史ら: 内耳造影 MRI 検査による前庭水腫の評価について. 第 72 回日本めまい平衡医学会、H25.11.
  - 岩本依子、今井貴夫、北原 糺、堀井 新、宇野敦彦ら: 240Hz-VOG システムによる bow-tie 眼振の記録・解析. 第 72 回日本めまい平衡医学会、H25.11.
  - 増村千佐子、今井貴夫、北原 糺、岡崎鈴代、堀井 新ら: 方向交代性下向性眼振の減衰型と持続型の鑑別に要する必要十分な眼振観察時間の検討. 第 72 回日本めまい平衡医学会、H25.11.
  - 真貝佳代子、今井貴夫、北原 糺、西池季隆、堀井 新ら: BPPV の問診による診断—外側半規管型と後半規管型の鑑別—. 第 72 回日本めまい平衡医学会、H25.11.
  - 伊賀朋子、北原 糺、今井貴夫、猪原秀典、堀井 新: 神経耳科疾患における ENG 及び重心動揺について. 第 72 回日本めまい平衡医学会、H25.11 (最優秀ポスター賞).
- F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)
1. 特許取得  
とくになし。
  2. 実用新案登録

とくになし。

3.その他

とくになし。

G. 健康危険情報について

とくになし。



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、難治性メニエール病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、難治性のメニエール病（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、入院のうえ、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。Shot gun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、全症例で改善傾向を示した。Shot gun法施行前後の患側耳、気導聴力は、3症例（43%）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%）で、高音域を中心に聴力低下をきたした。追跡調査期間内に、投与終了後も難聴が進行するdelayed ototoxicityは、全症例で認めなかった。施行後2症例で、両側メニエール病に移行したが、1例は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。また1例は対側の難聴を反復しているが、めまいの自覚は乏しい。施行後は全症例で麻痺性眼振を認め、前庭破壊されていると考えられた。高度難聴をきたした症例はなかったが、半数以上に難聴を認め、不可逆的な蝸牛障害を来す可能性のある薬剤である点から、安易に選択することは避けるべきと考える。難治性メニエール病に対する治療法の選択肢とはなり得るが、titration法、ならび内リンパ嚢手術との比較検討や、経過観察期間を延長した長期成績についての検討ならびに、投与量、投与回数検討を必要があると考えられた。

## A. 研究目的

保存的治療に抵抗性を示し、めまい発作を頻発、日常生活に支障をきたす難治性メニエール病に対してゲンタマイシン鼓室内投与を施行し、その有用性について検討を加えた。

## B. 研究方法

対象は、2010年4月1日～2013年9月30日の42ヵ月間に聖マリアンナ医科大学を受診し、ゲンタマイシン鼓室内注入療法（shot gun法）を施行した一側性のメニエール病（7症例）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。各々の疾患の病態を説明し、考えうる治療選択肢すべてを提示して、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。

症例：（症例1）48歳 男性 平成17年8月発症の右メニエール病、（症例2）29歳 男性 平成19年1月発症の右メニエール病、（症例3）51歳 女性 平成20年1月発症の左メニエール病、（症例4）33歳 女性 平成21年10月発症の左メニエール病、（症例5）74歳 男性 平成20年8月発症の右メニエール病、（症例6）42歳 男性 平成17年8月発症の右メニエール病、（症例7）43歳 男性 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、3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

Shot gun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の他はすべて改善。また総評、健康状態についても7症例すべてで改善を認めた。西池らの報告では、メニエール病患者はその他のめまい患者に比し、因子1:社会活動性の障害、因子5:対人関係の障害が高値を示す傾向があり、同様の結果を示した。継時的に見てみると、完全にコントロールが付いた症例ではそれらが比較的速やかにかつ著名に改善する傾向であった。逆に因子2:めまいを増悪させる身体の動きや、因子3:身体行動の制限については、コントロールが付く症例でも、比較的時間をかけて改善していく傾向を認めた。施行後、全症例で麻痺性眼振を認めた。Shot gun法施行前後の患側耳、気導聴力は、3症例(43%)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%)で、6分法で10.0-24.2dB (17.3dB)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は、全症例で認めなかった。7症例中2例(28.6%)で施行後、両側メニエール病に移行した。

### D. 考察

Shot gun法のためまいの改善率は、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。全症例で麻痺性眼振を認め、Shot gun法により前庭破壊が十分されていると考えられた。3年程度の経過では、十分なめまい発作の改善および日常生活の改善が得られると考える。施行後2症例については、両側メニエール病に移行したが、1例は内服および施行対側耳への鼓膜換気チューブ留置にて現在めまい発作のコントロールがついている。1例は対側耳の難聴を繰り返しているが、めまいの自覚は乏しい。10~30%で両側メニエール病に移行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、Shot gun法は、患者の日常生活改善を目指すために、難治例に対する治療法の選択肢として考えられた。聴力障害に関して過去の報告では12-75%とばらつきがあり、当院では7例中4例(57%)で高音域での聴力障害を認めた。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、個人差はあるものの、半数以上に難聴を認め、容量依存的に蝸牛障害を来し得る薬剤である点から、投与回数、投与量については検討が必要であると考えた。

### 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、その短期成績について検討を加えた。難治症例に対し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ことが可能であった。高度感音難聴を来した症例はなく、delayed ototoxicityも認めず、難治性メニエール病に対する治療法の一つとなり得るが、安易に選択することは避けるべきと考えられた。今後、titration法、内リンパ嚢手術との

比較検討や、経過観察期間を延長した長期成績についての検討、および投与量、投与回数の検討をする必要があると考えられる。

**F. 研究発表**

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

**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

特になし

**H. 健康危険情報について**

特になし

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 25 年度調査では有病率および罹患率は人口 10 万人対 78 人（本邦患者数推定 9 万 8 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治療経験

内リンパ水腫疾患患者で保存的治療に抵抗する難治例に対する中耳加圧療法の治療実態を調査した。内リンパ水腫疾患患者で難治例は約 3 割であった。2 種類（鼓膜マッサージ機と Meniett®）の加圧治療器による中耳加圧療法が施行され、めまいは有効に制御された。加圧治療器では鼓膜マッサージ機の使用頻度が高いことが確認された。

3. 前庭誘発筋電位の基礎的・臨床的研究

骨導刺激により眼窩周囲で記録される誘発反応を無麻酔サルの眼窩下方で記録した。短潜時二相性誘発反応は上方視優位でありヒト ocular vestibular evoked myogenic potential（oVEMP）を類似反応であった。

4. 動的体平衡調節に関わる高次機能の研究

直立姿勢保持に関わる高次機能に関して近赤外線分光法（NIRS）により検討を行った。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を含む大脳皮質が広範囲に賦活化されることが明らかとなった。

A. 研究目的

1. これまでの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の結果、本邦のメニエール病の有病率および罹患率の推移や、メニエール病に比較して患者数の少ない遅発性内リンパ水腫の疫学的・臨床的特徴の推移が明らかとされてきた。今回は、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の年次調査を行うと共に、班員所属医療施設に対し

てメニエール病患者調査を継続して疫学的・臨床的特徴の推移を検討した。

2. 中耳加圧療法は内リンパ水腫に対する新しい治療である。生活指導、薬物療法などの保存的療法に抵抗する難治例に対して手術的・前庭破壊的治療の前段階として行われる。鼓膜換気チューブ挿入術が必要な Meniett® と不要な鼓膜マッサージ機の 2 種類の加圧治療器が使用されている。今回は、内リンパ水腫疾患患者における難治例の頻度と中耳加圧療法の治療実態を検討し