

た。

3. 気導および骨導刺激によりヒト対側眼窩下方で記録される誘発筋電位反応は ocular Vestibular evoked myogenic potential (oVEMP) と呼ばれ、胸鎖乳突筋から記録される球形嚢由来の類似反応とは解離して新しい前庭機能検査として注目されているが、起源や神経経路については不明があり、解明のために動物モデルの作成が必要である。今回は、動物モデルの作成を目的に、無麻酔サルにおいて骨導刺激に対して眼窩下方で記録される誘発反応を記録、ヒト oVEMP との類似性を検討した。

4. 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。大脳皮質活動を測定可能な近赤外線分光法 (NIRS) を用いて、直立姿勢保持中の大脳皮質活動を検討した。

## B. 研究方法

1. メニエール病の疫学的特徴の経年変化を明らかにするため2種類の疫学調査の2013年の年次調査を継続した。まず、比較的受療圏の限定された地区調査では、新潟県西頸城地区、佐渡地区において受療患者数を中心とした調査を行い有病率と罹患率を検討した。次に、班員調査として、研究班員所属医療機関において、新規発症者の性別、両側化、発症時年齢を検討した。

2. 2012年1月1日から12月31日までに富山大学附属病院耳鼻咽喉科を受診し、平衡機能検査や内リンパ水腫推定検査により内リンパ水腫疾患（メニエール病確実例および遅発性内リンパ水腫）と診断した25例における治療実態を調査した。めまい治療効果判定には、日本めまい平衡医学会の基準案を用いた。

3. 対象はニホンザル3頭（雄2頭・雌1頭）とした。注視課題の訓練の後に記録実験を試行した。電極貼付については、ヒトの oVEMP と同様に探查電極を眼窩下方、基準電極を探查電極の約5mm下、接地電極を前額部に貼付した。刺

激および誘発電位の記録にはニューロパックΣ（日本光電、東京）を用いた。骨導刺激にはセンサー社の骨導補聴器を用いた。

4. 直立施設保持の記録装置としてNeuroCom社製 EquiTest<sup>®</sup>、大脳皮質血流の測定装置としてNIRS測定装置（島津製作所製 OMM-3000）を用いた。被験者（健常成人 N=11）はNIRS計測用ヘッドキャップ（FLASH-PLAS；島津製作所製）を着用し、測定領域は頭頂部から右側頭部として計50チャンネルから記録した。刺激方法は、動的体平衡検査（Sensory Organization Test (SOT)）を用いた。SOT1から6までの6条件で大脳皮質血流を測定した。解析ソフトにはNIRS-SPMを用いた。

## C. 研究結果

1. 地区調査のうち、糸魚川市調査では有病率は人口10万人対77.7人、罹患率は8.6人と推定された。佐渡市調査では、有病率と罹患率はそれぞれ人口10万人対47.0人、7.3人と推定された。班員施設調査では、平成25年新規発症メニエール病確実例は計290例（男性102人（35.2%）、女性188人（64.8%））で女性優位であった。一側例は250人、両側化例は38人であり、両側化率は全体の13.1%であった。発症年齢のピークは40～50才台に分布し、60才以上の高齢新規発症患者は95人で、全体の32.7%を占めていた。

2. 内リンパ水腫疾患患者25例中21例で治療が行われた。21例中8例でイソソルビドもしくは茶桂朮甘湯が処方され、残りの13例ではイソソルビドと茶桂朮甘湯の両者が併用された。21例中14例で有効と判定された。7例は不変もしくは悪化と評価され、6例で中耳加圧治療が行われた。5例で鼓膜マッサージ機、1例でMeniett<sup>®</sup>が使用された。全例でめまいは有効に制御された。中耳加圧療法治療器による副作用はみられなかった。

3. 骨導刺激により眼窩下方で短潜時、二相性（陰性波に続く陽性波）の誘発反応が記録され

た。刺激周波数が 500~1000Hz で閾値が低くなる、視線の影響(上方視>正面視)を受ける、という特徴が得られた。

4. 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)で有意な OxyHb 濃度の上昇(賦活化)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。

#### D. 考察

1. 比較的受療圏が限定された特定地区調査および班員施設調査を行い、メニエール病確実例の有病率、罹患率、発症年齢、性差の推移について継続的に検討を行った。糸魚川市調査による有病率は人口 10 万人対 77.7 人であり、1990 年の人口 10 万人対 19.1 人が、2002 年より人口 10 万人対 40 人を超え、今回も増加傾向が見られた。罹患率は人口 10 万人対 8.5 人であり、1996 年の人口 10 万人対 1.8 人から 2010 年の 18.5 人まで今回と同様に年毎に変化が見られた。班員施設調査による新規発症患者の特徴は、①女性患者が男性患者より多い(女性患者数の優位性)、②両側化率は全体の 1 割強、③高齢者は 3 割であった。この結果は、1976-1977 年の班研究調査結果と異なり、2001 年以降の過去の調査結果と類似していた。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、女性患者数優位化、高齢新規発症患者割合増加傾向であると推定された。

2. 富山大学耳鼻咽喉科を受診した 25 例の内リンパ水腫疾患患者のうち 21 例で浸透圧利尿剤や漢方薬の併用による保存的治療が行われ、7 例(33%)が治療に抵抗する難治例と判定された。難治例の頻度については、これまでメニエール病確実例のおよそ 1/3 を占めることが報告されている。今回の調査から難治例の割合に大きな変化がない可能性があり、依然難病であることが推定される。中耳加圧治療を行った 6 例中 5 例

で鼓膜マッサージ機が選択された。鼓膜マッサージ機が多用される理由として、Meniett®では①使用にあたっては事前に鼓膜換気チューブ挿入術が必要、②チューブ留置 4 週間の経過観察が必要などで n 鼓膜マッサージ機に比較して低浸襲性、利便性が低いことが考えられた。

3. サルの個体数を増やして骨導刺激に対する眼窩下方で記録される短潜時二相性誘発反応を検討した。特徴周波数や視線の影響についてはヒト oVEMP と類似した反応であることが明らかとなった。今後、この動物モデルに対して内耳や前庭神経部分障害や脳幹神経経路の切断術などの影響を検討することは、起源や神経経路の解明に寄与するのではないかと考えられる。

4. 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、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。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。SOT6 では前庭入力と視覚入力が矛盾し、自己の空間参照枠が強くとめられるため、新たな空間参照枠の計算と更新が必要となり、運動前野と後部頭頂皮質が賦活化したと考えられた。

#### E. 結論

1. 平成 25 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 77.7 人、8.6 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 98049 人、新規患者数は 10951 人と推定された。今後も疫学的研究を継続とすることで、本邦メニエール病の特徴の推移を確認していく必要がある。

2. 中耳加圧治療の適応となる内リンパ水腫疾患の難治例は約 3 割程度であることが明らかとなった。2 種類の中耳加圧療法はいずれもめまい制御に有効であり、保存的治療に抵抗してめまい発作を繰り返す難治例への治療の選択肢が増やすためにも意義が高いと考えられる。

3. 骨導刺激により無麻酔サルの眼窩下方で記録される短潜時二相性誘発反応は、ヒト oVEMP に類似した特徴を持っている頃が明らかとなった。今後、動物モデルが起源や神経経路の解明のために利用されることが期待される。

4. 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。NIRS-SPM を用いることで、直立姿勢保持中に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前庭覚関連大脳皮質領域をはじめとした広範囲の大脳皮質領域が関与していることが明らかとされた。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ことが期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 將積日出夫 : VEMP の基礎研究の可能性. *Equilibrium Res* 72:204-209, 2013.
2. 將積日出夫、坪田雅仁、赤荻勝一 : 耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域疾患の最新疫学 めまい・平衡障害. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科*, 13:1046-1051, 2013.
3. 將積日出夫 : めまい患者は増えているか? *JOHNS*, 29:1823-1825, 2013.
4. 將積日出夫 : 平衡覚領域の検査 注視・頭位・頭位変換眼振検査. *JOHNS*, 29:1519-1522, 2013.

### 2. 学会発表

1. 將積日出夫, 藤坂実千郎, 高倉大匡, 石田正幸, 坪田雅仁, 浅井正嗣, 渡辺行雄 : 難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧

療法 of 長期治療成績. 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会. 札幌, 2013, 5.

2. 高倉大匡, 將積日出夫, 渡辺行雄 : 動的体平衡機能検査中の大脳皮質応答の解析—近赤外線分光法 (NIRS) による研究—. 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会. 札幌, 2013, 5.
3. Takakura H, Shojaku H, Nishijo H : Cortical responses during the dynamic posturography detected by functional near infrared spectroscopy (fNIRS). 2nd Joint World Congress ISPGR/Gait & Mental Function. 2013, 6, Akita, Japan.
4. 西田悠, 阿部秀晴, 石田正幸, 藤坂実千郎, 將積日出夫 : 当科における多発脳神経障害を合併したハント症候群の 3 例. 第 75 回耳鼻咽喉科臨床会. 神戸, 2013, 7.
5. 坪田雅仁, 將積日出夫, 中川肇, 渡辺行雄 : めまい症例に対する初診時の Head thrust test、頭振り眼振検査の有用性. 第 72 回日本めまい平衡医学会. 大阪, 2013, 11.
6. 將積日出夫 : メニエール病に対する中耳加圧療法. 第 72 回日本めまい平衡医学会. 大阪, 2013, 11.
7. 將積日出夫, 室伏利久, 五島史行, 清水謙祐, 白川 治 : うつとめまい—診療・治療のポイント—. 第 72 回日本めまい平衡医学会. 大阪, 2013, 11.
8. 高倉大匡, 渡辺行雄, 將積日出夫 : 近赤外線分光法 (NIRS) を用いた動的姿勢制御中の中枢応答の解析 (第三報). 第 72 回日本めまい平衡医学会. 大阪, 2013, 11.
9. 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫, 渡辺行雄 : サンプリング周波数の違いによる重心動揺検査への影響. 第 72 回日本めまい平衡医学会. 大阪, 2013, 11.
10. 上田直子, 浅井正嗣, 渡辺行雄, 將積日出夫 : 身体動揺の大きさと左右方向への動揺.

- 第 72 回日本めまい平衡医学会. 大阪, 2013, 11.
11. 坪田雅仁, 將積日出夫, 中川肇, 渡辺行雄: めまい症例に対する初診時の Head thrust test、頭振り眼振検査の有用性. 第 72 回日本めまい平衡医学会. 大阪, 2013, 11.

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

#### 研究要旨

めまい感は、平衡覚、視覚、体性感覚らの統合により脳内に形成される空間織が破綻することで生じる。通常、互いの感覚が補い合って症状は消失するが、難治化する場合、調和を乱す原因がどこかに存在すると思われる。原因として、1) 椎骨脳底動脈系の循環不全、2) ストレスによる免疫能の低下を考え研究した。1) について、パッチクランプ法にて内側前庭神経核 (MVN) の虚血に対する反応を記録した。MVNは虚血刺激により自発放電を停止したが、ニューロンの種類によって感受性が異なった。2) について、メニエール病の患者が被るストレスは、精神的ストレス以外に身体的ストレス（疲労）もあると仮定し、疲労度を測定した。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。質問紙票で「うつ傾向にある」と判定された患者群は、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代わりに、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。

#### A. 研究目的

- ①内側前庭神経核 (MVN) のニューロンタイプにおける虚血応答の差異を調べる。
- ②精神的ストレスがないメニエール病患者では、身体的ストレス（疲労）が蓄積していないか調べる。

#### B. 研究方法

##### ①MVNの虚血応答の差異

生後3-4週齢のWisterラットを用い、麻酔下に断頭し、全脳を摘出した。厚さ250 $\mu$ mの脳幹スライス標本作製し、スライスパッチクランプ法にて、顕微鏡下にMVNニューロンに3-5M $\Omega$ のガラス管電極を押し当て、その自発発火（活動電位）を経時的に記録した。一過性虚血負荷として、脳幹スライスを灌流するリンゲル液中の酸素とグルコースを5分間除去し（Oxygen-Glucose Deprivation; OGD）、その後、生理的条件下に回復させた。

##### ②メニエール病の疲労

メニエール病の発作期に診察した15名を、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、うつ傾向を除外した（うつ(-)メニエール群）9症例に分類した。症例から唾液を採取し、ウイルスDNAを抽出した後にHHV-6とHHV-7のDNAを測定した。遺伝子増幅はLoop mediated isothermal amplification法で既報告のプライマーを用いた。めまい既往のない健康成人

（コントロール）6症例を対象として比較した。

- 1) 口すすぎ3回の後、1分間サリベットコットン<sup>®</sup>で唾液を採取した。
- 2) QIAmp<sup>®</sup> Virus DNA キット (Qiagen) でDNA抽出した。
- 3) 既報告の特異的 primer を用い、Loop mediated isothermal amplification (LAMP) 法で目的ウイルスのDNAを増幅、反応は63 $^{\circ}$ C60分で吸光度が0.1を超えた症例を陽性と判断した。

（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。

#### C. 研究結果

##### ①MVNの虚血応答の差異

内側前庭神経核ニューロンはその電気生理学的特性より Type A, Type B と2種類に分類され、それぞれのニューロンの機能も異なるため、虚血に対する反応性に差異があると予想された。実験の結果、両方のニューロンタイプで虚血耐性のニューロンも観察されたが、Type A では68%のニューロンが、Type B では92%が一過性に自発発火を停止した。かつType Bの方が虚血開始から自発発火停止までの時間が有意に短かった。

##### ②メニエール病の疲労

うつ(+)メニエール群、うつ(-)メニエール

群の各々で、HHV-6 陽性率は 16.7%、63.5%、HHV-7 陽性率は 16.7%、88.9%だった。うつ傾向にないメニエール病患者の多くで各ヘルペスが陽性であり、身体的ストレスが蓄積していると推測される。特に HHV-7 陽性率が高く、長期に疲労が蓄積していることを示唆した。健康成人では 2 名に HHV-6 陽性だったが、HHV-7 陽性者はいなかった。

うつ(-)メニエール群では、HHV-6 と-7 の両方陽性は 5/9 症例(56%)であり、短期的にも長期的にも疲れがたまっていると推測された。うつ(+)メニエール群で両方陽性の症例はなかった。

#### D. 考察

##### ①MVNの虚血応答の差異

眼球位置を維持するようなTonicな特性を持つType Aニューロンは、虚血に耐性があった。眼球運動初期に対応するPhasic-tonicな特性をもつType Bニューロンは、虚血に対して敏感に反応した。眼振の解発に関わるType Bニューロンがより虚血に弱いため、眼球が偏倚すると予想される。

##### ②メニエール病の疲労

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、疲労が蓄積されていることも多い。15人の新規メニエール病患者のうち、精神的ストレスがあるメニエール病群は、ストレス回避が難しいために難治例になりやすく、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。

唾液中のヘルペスウイルスDNA測定で、身体的ストレスが主な原因か、精神的なストレスが負荷になっているのかが治療前に分かれば、難治例の選別が早期に可能になると思われる。

#### E. 結論

##### ①MVNの虚血応答の差異

Type Aと比較してType Bニューロンは、自

発発火を休止するニューロン数が多く、かつ休止までの時間が短かった。Type Bニューロンは、虚血に敏感に反応した。

##### ②メニエール病の疲労

身体的ストレスがあるメニエール病患者では、有意に唾液中ヘルペスウイルスDNAが増加していた。健常者や精神的ストレスが原因のメニエール病患者での陽性率は低かった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- ・紫野 正人, 高安 幸弘, 宮下 元明, 高橋 克昌, 古屋 信彦. 虚血による内側前庭神経核ニューロンの一過性過分極を説明するATP感受性Kチャンネル由来の外向きカリウム電流. Equilibrium Research 2011; 第70回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会
- ・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. Equilibrium Research 2012; 第71回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会
- ・高橋 克昌, 紫野 正人, 新國 撰, 岡宮 智史, 高安 幸弘, 近松 一朗. 唾液中ヘルペスウイルスDNA測定によるメニエール病発作期の疲労度測定. Equilibrium Research 2013; 第72回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会

#### 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、マウスを用い内耳での長寿遺伝子（sirtuin）の発現を免疫組織学的に明らかにした。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ための基礎的研究としてバゾプレッシン長期投与による内リンパ水腫形成機構の解明を行い、高度の内リンパ水腫の形成と可逆性の平衡障害を生じるモデルを作成した。このことは今後の、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。臨床的にはメニエール病難治例の聴力低下に対して当帰芍薬散が有効な薬剤として使用できることを明らかにした。

## 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、長寿遺伝子（sirtuin；SIRT1-7）の内耳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（VP）長期投与による内リンパ水腫形成機構の解明を行った。臨床的には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した。

## B. 研究方法

### 1) SIRT1-7の内耳での局在

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、SIRT1-7に対する抗体を用いて、免疫染色を行い蛍光顕微鏡にて観察した。同時にreal time PCRを用いてSIRT1-7の内耳での発現を検討した。

### 2) バゾプレッシ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

実験にはプライエル反射正常、8週齢のICRマウスを使用した。動物は4群に分け、group 1はマウスにVP50 $\mu$ g/kgを1日1回、14日間連日皮下投与、group 2はVP50 $\mu$ g/kgを1日1回、8週間連日皮下投与、group 3はVP50 $\mu$ g/kgを1日1回、14日間連日皮下投与、その後6週間飼育し、group 4はVP50 $\mu$ g/kgを

1日1回、8週間連日皮下投与、その後8週間飼育した。これらの動物は深麻酔下に断頭、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、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。また、group 1, 2の動物の一部ではVP投与終了後左耳に1:10,000エピネフリン（EPI）を経鼓膜的に鼓室内投与し、行動観察を行うとともにEPI投与2時間後に深麻酔下に断頭し同様の方法で組織学的観察を行った。

### 3) メニエール病の難聴に対する当帰芍薬散の治療効果

種々の治療によっても難聴が回復しないメニエール病に対して、当帰芍薬散を投与し、その難聴に対する効果を検討した。対象は1年以上の薬物療法にも関わらず難聴が持続した症例、男性4例、女性7例で、年齢は37～74歳であり、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。

### （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) SIRT1-7の内耳での局在

今回の検討ではSIRT1-7のすべてが内耳のいずれかの部位に発現していた。蝸牛では血管条にSIRT2-5, 7、ラセン靭帯にSIRT1-4, 6, 7、

有毛細胞に SIRT1, 3, 5-7、支持細胞に SIRT2, 4、蝸牛神経節に SIRT1-7 が認められ、半規管、球形囊、卵形囊の感覚細胞には SIRT1, 3-7、支持細胞に SIRT2、暗細胞、前庭神経節、内リンパ囊上皮細胞には SIRT1-7 が発現していた。

## 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

VP の 14 日間連続投与を行なったマウスでは蝸牛に中等度の内リンパ水腫の形成を認めた。前庭器では卵形囊、球形囊、半規管で内リンパ腔の拡大が認められ、内リンパ囊の観察では内リンパ腔の大きさは拡大し、上皮細胞の丈は低くなり、LIS は縮小していた。

### group 2

VP の 8 週間連続投与を行なったマウスでは蝸牛に中等度～高度の内リンパ水腫の発現を認め、その程度は VP14 日間投与のものと比較して有意に大きかった。また、一部の動物では蝸牛有毛細胞の変性や、蝸牛神経節細胞の減少が認められた。前庭器では卵形囊、球形囊、半規管で内リンパ腔の拡大が更に進行し、半規管ではその膜が骨に接しているものも認められた。内リンパ囊の観察でも内リンパ腔の大きさはさらに拡大していた。

### group 3

VP14 日間投与後、6 週間経過した動物では、蝸牛、前庭共に内リンパ水腫の程度は、ほぼ正常にまで回復しており、内リンパ囊もほぼ正常の形態を呈していた。

### group 4

VP8 週間投与後、8 週間経過した動物では、蝸牛、前庭ともに内リンパ水腫の程度は、ほぼ正常にまで回復していたが蝸牛有毛細胞の変性や、蝸牛神経節細胞の減少は変化せず、半規管での膜の骨への接着も認められた。また、内リンパ囊も程度は減少したものの有意な内腔の拡大が認められた。

### エピネフリン投与

VP8 週間投与動物に EPI を投与した場合、投与 5 分後くらいより EPI 投与耳と反対側への偏倚傾向、薬剤投与耳と同側に向かう眼振が認められたが、投与後 20 分位より EPI 投与側への偏倚傾向、薬剤投与耳と反対側に向かう眼振が認められた。

## 3) メニエール病の難聴に対する当帰芍薬散の治療効果

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. 考察

### 1) SIRT1-7 の内耳での局在

哺乳類の sirtuin には SIRT1 から SIRT7 までの 7 種類があり、いずれも脱アセチル化酵素の機能ドメインを有する。それぞれのファミリーは組織発現パターンや細胞内局在が異なり、SIRT1, 2 が細胞質と核に局在、SIRT3, 4, 5 がミトコンドリア、SIRT6, 7 が核内に局在している。その中でも SIRT1 が最も研究が進んでいる sirtuin である。SIRT1 は全身で発現が認められ、モデルマウスの実験から、肝臓では糖質代謝、脂肪細胞では脂質代謝、血管では血管新生や血管拡張、脳では神経分化と神経変性に対する保護作用、膵臓ではインスリンの分泌、腸ではガン発症抑制機序、等が報告されている。内耳ではカロリー制限による老人性難聴の予防に SIRT3 が関与することが明らかになっているが、SIRT の内耳での分布に関してはこれまでほとんどわかっていなかった。今回の検討により、SIRT3 は内耳の広い領域に分布し、SOD の分布と似ていることから、SOD を介したフリーラジカルの制御に SIRT3 が重要な役割を果たし、その結果として老人性難聴の予防に働くことが示唆された。また、SIRT1 については、脳や目で明らかになっているように神経変性に対して保護的に作用することが考えられた。今回 SIRT 1-7 の内耳での分布が明らかとなったことより、その機能について今後の研究を行うことにより、メニエール病の治療にも応用出来ると考えられた。

### 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

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。その結果、VPの8週間連続投与ではより高度の内リンパ水腫の形成を認めた。これまでの、内リンパ嚢閉塞モデルにおいても高度の内リンパ水腫の発現には同様の期間がかかることが報告されており、VP投与動物でも内リンパ嚢閉塞モデルと同様な水腫を形成することが可能と考えられた。また、このような動物では蝸牛有毛細胞の変性や、蝸牛神経節細胞の減少といった所見も認められた。更に、EPIの投与により、可逆的な平衡機能以上を示すことも明らかとなり、VP長期投与により、より優れたモデル動物が作れることが明らかとなった。また、今回の検討から、VP14日間投与では内リンパ水腫は形成されるものの、感覚細胞の変性や蝸牛神経節細胞の減少は生じず、VP投与中止により内リンパ水腫も改善することから、VPの高値が長期間続くと永続的な聴力障害をきたすこと、早期のVPの制御により内耳は正常に回復することなどが明らかとなり、メニエール病の治療に際してはなるべく早期にVPの値の正常化、言い換えればストレスの軽減を行い、聴力の回復を図ることが何より重要であることが示唆された。

### 3) メニエール病の難聴に対する当帰芍薬散の治療効果

メニエール病の難聴に対してこれまでの検討では、様々な治療が行われているが、いずれもその効果は限定的であり、新たな治療法の開発が望まれている。今回我々は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。当帰芍薬散は嗅覚障害の治療にも使用されており、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、部分的とはいえ、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の手段として当帰芍薬散が応用できると考えられた。

## 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SIRTの内耳での局在を免疫組織学的に検討した結果、SIRTが内耳でのエネルギー代謝や、感覚細胞の変性の予防に役立つことが示唆された。

VP投与によるメニエール病モデル動物ではVPの長期投与を行うことで高度の内リンパ水腫の発現が可能となり、この動物は可逆的な平衡障害をきたすことから、より優れた動物モデルになると考えられた。

当帰芍薬散はメニエール病の治療に有効な薬剤になりうることが示された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・工田昌也：バゾプレッシン2型受容体とアクアポリンの内耳内局在. 生体の科学 64:396-397, 2013
- ・Takumida M, Takumida H, Kakigi A, Egami N, Nishioka R, Anniko M: Localization of aquaporins in the mouse vestibular end organs. Acta Otolaryngol 133:804-813, 2013
- ・工田昌也：めまいの原因となる薬物は？ JOHNS 29: 1913-1917, 2013
- ・Takumida M, Takumida H, Anniko M: Expression of sirtuins in the mouse inner ear. Acta Otolaryngol: in press

### 2. 学会発表

- ・工田昌也、片桐佳明、平川勝洋：メニエール病の難聴に対する当帰芍薬散の効果. 第72回日本めまい平衡医学会. 11月14日、2013年、大阪
- ・片桐佳明、工田昌也、平川勝洋：小児良性発作性めまい症と考えられた4症例. 第72回日本めまい平衡医学会. 11月14日、2013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 メニエール病患者のうち、聴力予後不良群の聴力は発症後2年間で悪化したが、聴力予後良好群の聴力は発症後2年間で悪化しなかった。

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ると考えられた。聴力予後良好群はめまい発作により聴力が悪化しても回復するが、聴力予後不良群は回復せず、難聴が進行していたことから、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考えられた。しかし、めまい発作があった患者の割合は、聴力予後不良群と聴力予後良好群の間で差はなく、めまい発作は発症後3年までに急激に減少したため、否定的である。このことから、聴力予後不良群は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、聴力予後良好群と比較して、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。

## A. 研究目的

メニエール病は、耳鳴、難聴を伴う回転性めまい発作を反復する難治性内耳疾患である。メニエール病のめまいの予後については、多くの研究があり、メニエール病のめまい発作は、発症後、数年で次第に減少していくことが知られている<sup>1,2)</sup>。しかし、メニエール病で長期的に問題になるのは難聴である。メニエール病の発症早期には、難聴は可逆性であるが、次第に不可逆性となり、中等度から高度の感音難聴を残す<sup>2-4)</sup>。

本研究では、メニエール病確実例を対象に、最終的な聴力の予後が高度難聴に至った患者と至らなかった患者に分類し、メニエール病の長期の聴力予後に影響する因子を検討した。

## B. 研究方法

対象は長期観察することができた一側性メニエール病確実例36例（男性：14例、女性：22例、初診時平均年齢：47.6±13.3歳）である。平均観察期間は49.2か月。厚生労働省研究班のメニエール病の重症度分類<sup>5)</sup>に従い、最終聴力によって聴力予後不良群（125Hz、250Hz、500Hz、1000Hz、2000Hz、4000Hz、8000Hzの全てで聴力レベルが40dB以上）と聴力予後良好群（125Hz、250Hz、500Hz、1000Hz、2000Hz、4000Hz、8000Hzの少なくとも1周波数の聴力レベルが40dB未満）に分類し比較検討した。問診により発症時期を推定し、発症から3か月ごとの期間の最良

聴力レベルを求め、発症からの聴力レベルの経時的変化を評価した。聴力は、低音域

（125Hz、250Hz、500Hzの平均）、中音域（500Hz、1000Hz、2000Hzの平均）、高音域（2000Hz、4000Hz、8000Hzの平均）に分けて検討した。さらに、めまい発作が含まれる3か月の中音域の聴力レベルから発作前の3か月の中音域の聴力レベルを引いた値を、めまい発作期の聴力悪化として評価した。めまい発作後の3か月の中音域の聴力レベルからめまい発作が含まれる3か月の中音域の聴力レベルを引いた値を、めまい発作後の聴力悪化として評価した。両群とも治療は同じであり、めまい発作時には抗めまい薬、制吐薬を投与し、めまい発作後3か月間は浸透圧利尿薬を投与した。さらに、受診時には生活習慣を変えてストレスを避けるように指導する生活指導を行った。外科的治療は行わなかった。

## C. 研究結果

聴力予後不良群の初診時の患側の低音域平均聴力は48.0dB、中音域平均聴力が41.8dB、高音域平均聴力が45.6dBであった。聴力予後良好群の低音域平均聴力が40.3dB、中音域平均聴力が28.9dB、高音域平均聴力32.4dBと比較して、中音域と高音域の聴力が有意に低下していたが、低音部の聴力には差がなかった。

聴力予後不良群の聴力は、発症2年後まで

に低音域平均聴力が 53.5 dB、中音域平均聴力 50.9 dB、高音域平均聴力が 51.1dB と、初診時聴力と比較して急激に悪化した。しかし、発症 8 年後には低音域平均聴力が 44.4dB、中音域平均聴力が 50.6dB、高音域平均聴力は 59.4dB と、その後はわずかに悪化したのみであった(図 1)。一方、聴力予後良好群の聴力は、発症 2 年後に低音域平均聴力が 44.3dB、中音域平均聴力が 33.8dB、高音域平均聴力が 35.7dB と、初診時聴力と比較して変化なく、発症 8 年後には低音域平均聴力が 35.8 dB、中音域平均聴力が 34.2 dB、高音域平均聴力が 34.2 dB とやや改善していた。

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(発作中の聴力レベル-発作前の聴力レベル)は 3.0dB であった。しかし、聴力予後不良群では非発作期の聴力の変化(発作後の聴力レベル-発作中の聴力レベル)は認められなかったが、聴力予後良好群では逆に 3.0dB 改善していた。

聴力予後不良群と聴力予後良好群はともに、めまい発作があった患者の割合は発症後 3 年までに急激に減少し、その後めまい発作があった患者は 10%以下であった。

聴力予後不良群では、発症から治療開始までの期間は平均 15.5 か月であるのに対し、聴力予後良好群では平均 7.6 か月と有意に早期に治療を開始されていた。

#### D. 考察

本研究では、初診時の中高音部の聴力が悪いメニエール病患者は、聴力予後が悪かった。メニエール病の低音部の聴力は発症早期には可逆性であるが、高音部の聴力は進行性であるためと考えられた 6)、その後、メニエール病の難聴は発症後 5 年間に進行し 7-9)、次第に中等度の水平型難聴となる 2)。本研究でも、聴力予後不良群の聴力は発症後 3 年間で悪化した。聴力予後良好群の聴力は発症後 3 年間で悪化しなかった。メニエール病の聴力の予後悪化因子として、発症 3 年目までの聴力悪化が関係していると考えられた。

本研究では、聴力予後良好群はめまい発作により聴力が悪化しても回復するが、聴力予後不良群は回復せず、難聴が進行していた。このことから、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考えられた。しかし、めまい発作があった患者の割合は、聴力

予後不良群と聴力予後良好群の間で差はなく、めまい発作は発症後 3 年までに急激に減少したため、否定的である。このことから、聴力予後不良群は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。SP/AP 比が高いメニエール病患者の聴力予後が悪く、内リンパ水腫の程度が大きいと次第に有毛細胞が変性する可能性が報告されている 10) ことから、聴力予後不良群は内リンパ水腫の程度が大きい可能性がある。

聴力予後不良群は、聴力予後良好群と比較して、発症から治療開始までの期間が有意に長かった。このことから、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。本研究では、めまい発作後の 3 か月間に患者に浸透圧利尿薬を投与した。しかし、利尿薬のメニエール病に対する evidence はない。日本の RCT では浸透圧利尿薬がメニエール病のめまいに対して有効であるが、難聴には効果がないと報告されている。このことから、本研究で認められた早期介入の効果は、薬物の効果ではない可能性が示唆された。一方、本研究では、受診時に患者に生活習慣を変えてストレスを避けるように指導する生活指導を行った。生活指導群は、薬物治療群よりもメニエール病の聴力予後が良かったとの比較試験が報告されており 11)、メニエール病の発症早期から生活指導を行うと聴力予後が改善される可能性が考えられた。

#### E. 結論

メニエール病患者のうち、聴力予後不良群の聴力は発症後 2 年間で悪化した。聴力予後良好群の聴力は発症後 2 年間で悪化しなかった。

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ると考えられた。聴力予後良好群はめまい発作により聴力が悪化しても回復するが、聴力予後不良群は回復せず、難聴が進行していたことから、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考えられた。しかし、めまい発作があった患者の割合は、聴力予後不良群と聴力予後良好群の間で差はなく、めまい発作は発症後 3 年までに急激に減少したため、否定的である。このことから、聴力予後不良群は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、聴

力予後良好群と比較して、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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Iwasaki H, Toda N, Takahashi M, Azuma T, Nakamura K, Takao SI, Harada M, Takeda N: Vestibular and cochlear neuritis in patients with Ramsay Hunt syndrome: a Gd-enhanced MRI study. *Acta Otolaryngol.*, 133: 373-377, 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.
- Imai T, Masumura C, Takeda N, Kitahara T, Uno A, Horii A, Nishiike S, Ohta Y, Morihana K, Shingai-Higashi T, Okazaki S, Kamakura T, Takimoto Y, Inohara H: Pseudo-anterior canalolithiasis. *Acta Otolaryngol.*, 133: 594-599, 2013.
- Sato G, Sekine K, Matsuda K, Takeda N: Risk factors for poor outcome of single Epley maneuver and residual positional vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol.*, 2014, in press.
- Nishiike S, Okazaki S, Watanabe H, Akizuki H, Imai T, Uno A, Kitahara T, Horii A, Takeda N, Inohara H: The effect of visual-vestibulosomatosensory conflict induced by virtual reality on postural stability in humans.: *J Med Invest.*, 2014, in press.
- 松田和徳、関根和教、佐藤 豪、雫 治彦、植村哲也、武田憲昭：急性期のめまいに対するジフェニドールとベタヒスチンの治療効果：患者による日常生活の障害の改善～評価した治療効果の比較。耳鼻59：115-121、2013.
- 武田憲昭：難治性めまいへの対応。日耳鼻116：1185-1191、2013.
- 武田憲昭：小児のめまい診断・治療の要点。ENTONI 158: 71-75、2013.

- 武田憲昭：めまいの薬物治療。Pharma Medica 31: 55-58, 2013.
- 武田憲昭：良性発作性頭位めまい症。今日の治療指針 2013年版、医学書院、pp. 1295-1297, 2013.
- 武田憲昭：抗めまい薬のEBM。ENTONI 162: 1-4, 2014.

### 2. 学会発表

- N. Takeda: Pharmacological management of dizzy patients. 20<sup>th</sup> IFOS World Congress, Jun. 1-5, 2013. Seoul, Korea.
- Y. Wada, N. Takeda, K. Tsukamoto: Repeated snowboard exercise with conflict between body rotation and delayed visual feedback in the virtual reality world enhances head stability and slalom run performance in the real world in normal young subjects. 2nd Joint World Congress of ISPGR/Gait & Mental Function, June 22-26, Akita, Japan, 2013.
- S. Okazaki, S. Nishiike, H. Watanabe, T. Imai, A. Uno, T. Kitahara, A. Horii, N. Takeda and H. Inohara: The effect of age on the adaptation process of gait termination under the repeated optic flow stimulation. 2nd Joint World Congress of ISPGR/Gait & Mental Function, June 22-26, Akita, Japan, 2013.
- N. Takeda: Special lecture: Neural mechanisms of motion sickness and spatial disorientation. Satellite Symposium of 27<sup>th</sup> Annual Meeting of Korean Balance Society, Dec. 7, Seoul, Korea, 2013.
- N. Takeda: Invited lecture: Evidence-based treatment for dizzy patients. 27<sup>th</sup> Annual Meeting of Korean Balance Society, Dec. 8, Seoul, Korea, 2013.
- 武田憲昭：ランチョンセミナー：難治性めまいへの対応。第114回日本耳鼻咽喉科学会、2013. 5、札幌。
- 岩崎英隆、戸田直紀、高橋美香、東 貴弘、中村克彦、高尾正一郎、原田雅彦、武田憲昭：ラムゼイ・ハント症候群における前庭

神経炎と蝸牛神経炎 Gd 造影 MRI による検討. 日本耳鼻咽喉科学会第 39 回中国四国地方部会連合学会, 2013. 5, 高知.

- ・松田和徳, 高石 静, 阿部晃治, 武田憲昭, 関根和教: 時定数を用いた方向交代性下向性眼振の病態の考察. 耳鼻咽喉科学会第 39 回中国四国地方部会連合学会, 2013. 5, 高知.
- ・松田和徳, 今井貴夫, 滝本泰光, 佐藤 豪, 関根和教, 猪原秀典, 武田憲昭: 持続性方向交代性下向性眼振の病態としての light

### 3. その他

なし

### H. 健康危険情報について

なし

cupula の証明. 第 72 回日本めまい平衡医学会, 2013. 11, 大阪.

### 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

#### 研究要旨

1) 内リンパ嚢開放術は、内耳機能を温存しつつ内リンパ水腫の軽減を目的とし、難治性メニエール病に対する理にかなった治療法である。6 カ月以上の保存的療法に抵抗を示した難治性メニエール病患者のうち、内リンパ嚢開放術後 12 カ月以上経過を観察しえた 13 例を対象とし、術後のめまい・難聴に関して、旧日本平衡神経科学会のみまいに対する治療効果判定基準案（1993）をもとに評価した。めまいに関しては、著明改善 8 例（53%）、改善例 6 例（40%）、軽度改善 1 例（7%）であり、不変、悪化はなかった。聴力に関しては、10dB 以上の改善がみられたもの 1 例（7%）、不変 11 例（73%）、10dB 以上の悪化がみられたもの 3 例（20%）であった。なお 2 例（13%）は、それぞれ術後 3 年目と 5 年目に再手術を必要とした。これまでの報告どおり、めまいについては改善例以上は 93%と良好な成績を示した。しかし経過観察期間が長くなると再発が見られた（13%）。再閉塞予防のための方策が必要であると考えられた。

2) 難治性良性発作性頭位めまい症（benign paroxysmal positional vertigo: BPPV）に対し半規管遮断術を実施した。対象は、半規管遮断術を行った難治性 BPPV10 例である。内訳は男性 5 名、女性 5 名、年齢分布は 25 歳から 77 歳である。これらについて、術前と術後 6 カ月目のめまい・聴力について検討した。術前の診断は半規管結石症 7 例、半規管結石症とクプラ結石症の移行例が 2 例、light cupula 症が 1 例、病巣は後半規管 8 例、外側半規管 2 例であった。いずれの症例も術前に認めた頭位性めまい、頭位性眼振は術後に消失した。術後の聴力は、高音域聴力の低下を示したものがあつたが、会話域で 15dB 以上の悪化をきたしたものはなかった。半規管遮断術は、膨大部と遮断部間の内リンパ腔を閉鎖腔としクプラの変位を阻止する、BPPV に対する根治的な治療法である。その治療効果は後半規管結石症のみならず、クプラ結石症や light cupula 症においても認められた。難治性 BPPV に対する有用で安全な治療法であると考えられた。

#### A. 研究目的

1) メニエール病は耳鼻咽喉科を受診するすべてめまい患者のうちで 15%程度を占め、良性発作性頭位めまい症の次に多い疾患である[1]。その本態は、山川による側頭骨病理学的研究により特発性の内リンパ水腫であるとされる[2]。そのため治療として水腫の軽減目的で利尿剤の投与が行われることが多い。しかしそのような保存的療法に抵抗を示す難治例も少なくない。難治症例については内リンパ嚢開放術、前庭神経切断術、鼓室内薬物注入療法などの外科的療法の適応となる。このうち内リンパ嚢開放術は、機能を温存しつつ水腫の軽減を目的とし理にかなった治療法といえる。われわれは保存的療法に抵抗するメニエール病に対し内リンパ嚢開放術を行ってきたので、その治療成績に

ついて報告する。

2) 良性発作性頭位めまい症（benign paroxysmal positional vertigo: BPPV）はめまいを主訴とする患者のうち最多を占める疾患である。本疾患は、頭位の変換時に数十秒持続する回転性めまいと回旋性眼振を特徴とし、1921 年に Barany によってはじめて報告された。その後、1952 年に Dix と Hallpike によって、詳細な検討が行われ、眼振の出現には一定の潜時があり急速に増大し急速に減弱する、眼振は回旋性で方向交代性下向性を示す、いわゆる Dix-Hallpike 法で眼振の方向が逆転する、繰り返すことで眼振が消失するなどの特徴を有すると述べている。彼らは病理学的所見より耳石器の異常がその病態であると考えた。その後、Schucknecht は BPPV 患者において好塩基性の物質が後半規管のクプ

ラへ付着していることを見出し、クプラに付着した耳石の結晶がその病態であると考えた(クプラ結石症)。その後の病態生理学的な考察より、むしろ後半規管内に浮遊する物質に起因する(半規管結石症)可能性が示唆され、Epleyはこの理論に基づいて半規管内に迷入した耳石の結晶をもとの卵形囊にもどす浮遊耳石置換療法(エプレー法)を考案した。その後、この治療法の有効性を示す報告が相つぎ、BPPVの病態は後半規管結石症であると考えられるようになった。さらにこれらの典型的BPPVとは異なる頭位性眼振を有するもののなかに、クプラ結石で説明できる症例や外側半規管に責任病巣が求められる症例が存在するなどさまざまなvariantも知られるようになった。Hornrubiaは、耳石器の平衡斑から遊離した耳石が内リンパ腔を自由に浮遊することによって引き起こされる前庭性疾患がBPPVであると述べている。

これらの疾患の治療に関しては、その病態に即した浮遊耳石置換法が普及し、すみやかに症状は軽快することが知られる。また治療を行わなくとも、数週間で自然治癒するものも多いとされている[8]。しかしこのような治療に抵抗性を示し、数ヵ月の間症状が持続する症例もまれに存在する。我々はそのような難治例に対し半規管遮断術を実施し、良好な結果を得てきたので報告する。

## B. 研究方法

1) 平成10年1月から平成18年12月までの9年間に、著者のめまい外来を受診し、メニエール病と診断され内リンパ囊開放術を施行されたもののうち12ヵ月以上経過を観察しえたものである。なお、内リンパ囊開放術の適応として、おおむね6ヶ月間イソソルビド、ステロイド、抗不安剤などの投与によっても、めまい発作の改善がみられぬ患者で、就業など日常生活において苦痛を呈し、内リンパ囊開放術に同意した患者である。

同期間中のめまい患者の新患数は3372例であり、メニエール病と診断されたものは409例(めまい患者の12.1%)、うち内リンパ囊開放術を施行されたものは19例(メニエール病の4.6%)であった。このうち術後12ヵ月以上経過観察しえた13例を対象とした。内訳は、男性8例、女性5例、年齢分布は26歳から68歳(平均49.1歳)であった。手術

までの罹病期間は8ヵ月から48ヵ月(平均28.3ヵ月)であった。

内リンパ囊開放の術式に関しては、Portmannによる原法の報告以来、いくつかの変法がある。我々は今日一般的に行なわれていると思われる内リンパ囊外壁翻転術(北原法)を基本とした術式を用いている。概略について述べておくと、いずれも全身麻酔下に乳突削開を行い、後半規管の後方の骨壁をS状静脈洞から脳硬膜が露出するまで慎重に削開する。内リンパ囊を確認したのち外壁を内腔にいたるまでL字状(場合によっては逆L字状)に切開をいれ翻転させる。内リンパ囊開放部にはゼルフイルムの小片を2~3枚重ねて挿入し、さらにデカドロン浸透させたスポンゼルの小片で固定させた。なお内リンパ囊が同定できなかったものはなかった。

術後のめまい・難聴に関して、日本平衡神経学会のめまいに対する治療効果判定基準案(1993)をもとに評価した。また術前についてはAAO-HNSに準じたステージを用い評価した。

2) 対象は、平成14年4月から平成21年3月までに著者が半規管遮断術を行った難治性BPPV10例である。内訳は男性5名、女性5名、年齢分布は25歳から77歳である。これらについて、術前後のめまいと聴力について検討した。めまいに関しては術後1ヵ月目の時点での頭位眼振、頭位変換眼振検査における眼振の有無で評価した。聴力は術前と術後6ヵ月目の純音聴力検査において、低音域(125Hzと250Hzの平均聴力)、会話域(500Hz、1000Hz、2000Hzの平均聴力)と高音域(4000Hzと8000Hzの平均聴力)で評価した。

なお、我々の良性発作性頭位めまい症に対する標準的な治療として、頭位眼振、頭位変換眼振検査によって責任病巣が同定した後、後半規管型にはEpley法を、外側半規管型にはLempert法を実施し、その後頭位めまいが消失するまで1週間から2週間毎に浮遊耳石置換療法を繰り返すことを基本とした。これらの治療を6ヵ月継続しても頭位性めまいが消失しないものを手術適応とした。

術式についてParnesらに準じるが簡単に述べておく。いずれも全身麻酔下に乳突削開を行い外側半規管、後半規管の隆起を明らかにした。そして閉鎖すべき半規管の骨壁を楕円形に薄く削開し、島状に残った骨片を小ピ



ックで除去した。そしてあらかじめ採取しておいたフィブリン糊を混合した骨パテの小片を開窓部に充填しフィブリン糊で固定した。術後の外リンパ漏出を防止するためにさらに周囲を骨パテで補強した。

### C. 研究結果

1) 術前のステージは、1が2例(13%)、2が6例(40%)、3が3例(20%)、4が4例(27%)であった。術後のめまいに関しては、著明改善8例(53%)、改善例6例(40%)、軽度改善1例(7%)であり、不変、悪化は認めなかった。聴力に関しては、有効1例(7%)、不変11例(73%)、悪化3例(20%)であった。なお2例(13%)は、それぞれ術後3年目と5年目に再手術を行なった。

2) 術側は右側5例、左側5例であった。術前の診断は半規管結石症7例、半規管結石症とクプラ結石症の移行例が2例、light cupula症が1例、病巣は後側半規管8例、外半規管2例であった。

いずれの症例も術前に認めた頭位性めまい、頭位性眼振は術後1ヵ月目には消失した。全例術直後に一過性の伝音難聴を呈した。術前と術後の平均聴力を比較すると、低音部は31.0dBから31.5dBに、会話域が36.8dBから38.2dBに、高音部は49.5dBから54.8dBへと変化した(図)。高音域において術後の聴力の低下をしめすものがあつたが、会話域において15dB以上の悪化をきたしたものはなかった。

### D. 考察

1) 内リンパ嚢開放術は、メニエール病の本態である内リンパ水腫を軽減させる目的で行われる。しかしシャム手術との有意差がなかったとの報告もある。矢沢らによりこの報告のデータを見直した結果、統計処理に問題があり、むしろ無効な治療との結論には至らないという。その後もいくつもの報告が相次ぎ、現在メニエール病の外科的療法の代表としての地位を得ているといえる。とくに術後1~2年目におけるめまいの制御率は高率であり、Mofatらは81%、Huangらは92%、Kitagaharaらは94%と報告しており、本研究でも改善例以上は93%とほぼ同等の成績といえる。

近年は難治性メニエール病の外科的治療としてアミノ配糖体の鼓室内投与も広く行われ

ているが、我々は次の理由で難治性メニエール病の第一の治療としては行っていない。一つは、アミノ配糖体による聴覚障害の危険があること。もう一つは、メニエール病の両側罹患の危険性である。すなわち病理学的にメニエール病の30%に両側性内リンパ水腫を有し、臨床的にも経過期間が長くなると両側罹患がみられることが知られている。そのために、治療時にたとえ病変が一側性であったとしても、その後両側性に移行する危険があるので、先行耳の内耳機能はできるだけ温存すべきであると考えからである。

北原らは術中に開放した内リンパ嚢内に高濃度ステロイドを挿入することで、術後の聴力が改善される可能性を報告している。しかし内リンパ嚢内腔のステロイドが内リンパに混入した場合の内耳に対する影響は不明である。そのため、我々は内リンパ嚢への高濃度ステロイド挿入は行っていない。ただし、ステロイドによる抗炎症効果、瘢痕抑制効果は期待できると考え、開放した内リンパ嚢壁を固定するスポンゼルにステロイドを浸透させている。

今回の症例において、12カ月の評価判定期間内に再手術例はなかったが、2例において3年目と5年目にめまい発作を繰り返し、再手術となった。内リンパ開放術は、術後の経過観察期間が長期に及ぶと再発例が少なからず存在することが知られており、Telischiらによると、内リンパ嚢開放術後に再手術などを要したものは37%(平均3.2年)とされ、長期的には開放部の再閉塞による再発が問題となる。矢沢らは開放部にマイトマイシンC(MMC)を塗布し再発を防ぐ方法を報告している。代謝拮抗剤であるMMCによって、開放部の線維芽細胞の増殖を抑制し、再閉塞を予防すると考えられる。しかしMMCの内耳に及ぼす影響については明らかではなく、またMMCのメニエール病に対する保険適応もないことより、我々は実施していない。一方で眼科領域の緑内障治療における線維柱帯切除術(トラベクトミー)では、切開部の自然閉鎖を予防するために一般的にMMC塗布が行なわれている。また冠動脈ステントの術後血栓予防のためにシロリムス(免疫抑制剤)やパクリタキセル(抗癌剤)を表面にコーティングした薬剤溶出性ステントを用いることは一般的である。内リンパ開放術においても、

再閉塞予防のために何らかの手段の開発は必要であると考えられる。

2) 半規管遮断術は、半規管の内リンパの流動を遮断することでクプラの変位を阻止する効果が期待できる。そのため BPPV に対する根治的な治療法であると考えられる。我々が渉猟した限り、これまでに 171 例の後半規管遮断術が報告されているが（一部重複していると思われるものは除外した）、頭位性めまいは 170 例において消失した（99.4%）。われわれの症例でも全例でめまいの消失が見られた。その治療効果は典型的な BPPV である後半規管結石症のみならず、クプラ結石症や light cupula 症においても認められた。Suzuki らによる動物実験でも半規管の遮断は半規管結石モデルのみならずクプラ結石モデルに対しても有効であった。半規管遮断がクプラ結石に対し有効である理由は、半規管の遮断部とクプラとの間が閉鎖された管腔となることでクプラの変位が阻止されるからだとされる。以上より半規管遮断術は難治性 BPPV に対し広く有効であると考えられた。

半規管遮断術は内リンパ腔に開窓するので術後の副損傷として感音難聴の出現が懸念される。これまでの報告されている 171 例のなかで術後の高度難聴は 2 例（1.2%）のみである。うち 1 例は手術操作によるキヌタ骨の変位による伝音難聴である。われわれの症例でも、術後聴力が著しく悪化したものはなかった。中耳手術における合併症としての高度難聴の出現率は 0.9%から 1.6%と報告されているので、特に半規管遮断術において感音難聴をきたす危険性が高いものではないと考えられる。

## E. 結論

1) 内リンパ嚢開放術後 12 ヶ月以上観察し得たメニエール病患者 19 例について、術後の聴力、めまいについて検討した。めまいについては、93%が改善以上と良好な制御率を示した。術後聴力は 73%が不変であった。今後、聴力改善のための高濃度ステロイドの使用や、再発防止のための MMC の使用など、術式の進歩が望まれた。

2) 半規管遮断術は、後半規管型 BPPV だけではなく外側半規管型に対しても有効である。また半規管結石症のみならずクプラ結石症や

いわゆる light cupula 症に対して適応があると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・土井勝美, 斎藤和也: めまい (眩暈). 今日の治療と看護. 永井良三・大田健 (編) pp200-203, 南江堂, 東京, 2013
- ・土井勝美, 佐藤満雄: メニエール病. 今日の治療と看護. 永井良三・大田健 (編) pp1407-1409, 南江堂, 東京, 2013
- ・土井勝美, 宮下美恵: 動揺病. 今日の治療と看護. 永井良三・大田健 (編) pp1409-1410, 南江堂, 東京, 2013
- ・土井勝美: 急性感音難聴. 今日の治療指針. 山口徹・北原光夫・福井次矢 (編), pp1291-1292, 医学書院, 東京, 2013
- ・日比野浩, 任書晃, 村上慎吾, 土井勝美, 鈴木敏弘, 久育男, 倉智嘉久: 内耳内リンパ液の特殊電位環境の成立機構の理解. 日本耳鼻咽喉科学会会報 116: 60-68, 2013

### 2. 学会発表

- ・瀬尾徹, 小林孝光, 佐藤満雄, 宮下美恵, 斎藤和也, 土井勝美: 持続性方向交代性下向性眼振症例の検討—いわゆる light cupula に関して—. 第 22 回日本耳科学会, 宮崎, 2013
- ・瀬尾徹, 小林孝光, 佐藤満雄, 宮下美恵, 斎藤和也, 土井勝美: 頭部倒立位における oVEMP の測定めまい. 第 72 回日本めまい平衡医学会, 大阪, 2013
- ・宮下美恵, 瀬尾徹, 小林孝光, 佐藤満雄, 斎藤和也, 土井勝美: 聴神経腫瘍に対する内耳機能検査の検討—とくに cVEMP と oVEMP について—. 第 72 回日本めまい平衡医学会, 大阪, 2013
- ・小林孝光, 瀬尾徹, 佐藤満雄, 宮下美恵, 土井勝美: 外側半規管型良性発作性頭位めまいにおける oVEMP の検討. 第 72 回日本めまい平衡医学会, 大阪, 2013
- ・瀬尾徹, 土井勝美: Arduino の医学研究への応用—VEMP 刺激装置の開発—. 第 75 回耳鼻咽喉科臨床学会, 神戸, 2013
- ・瀬尾徹, 土井勝美: Arduino の医学研究への応用—VEMP 刺激装置の開発—. 第 29 回耳鼻咽喉科情報処理研究会, 東京, 2013
- ・瀬尾徹, 土井勝美: メニエール病患者にお

- ける VEMP の周波数応答. 第 8 回 ERA・OAE 研究会, 東京, 2013
- Seo T, Kobayashi T, Miyashita M, Saito K, Doi K. Clinical features of persistent geotropic positional changing nystagmus -so called light cupula-. The 12th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Head and Neck Surgery, Taiwan, 2013
  - Seo T, Doi K. Measuring frequency dynamics of cVEMP can suspect having Meniere's disease. The 23<sup>rd</sup> meeting of the International Evoked Response Audiometry Study Group, USA, 2013

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、前庭障害後の前庭神経系に与える影響について検討した。一側前庭障害後の前庭神経核、前庭神経節におけるBDNF mRNA は、塩酸セルトラリン摂取群の障害側が通常飼料摂取群の非障害側に比し有意に増加していた。さらには、障害後の前庭神経節におけるtrkB mRNA は、塩酸セルトラリン摂取群の障害側が通常飼料摂取群の非障害側に比し有意に増加していた。モルモットに対して塩酸セルトラリン慢性投与を行うことで、前庭神経系障害時には障害側前庭神経系のCREB-BDNF系が活性化することで、障害からの回復促進に寄与する可能性が考えられた。

2 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、漢方薬8種類のスクリーニングを施行した。またネオマイシンによる有毛細胞障害モデルは、酸化ストレスによると報告されていることから、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。漢方薬8種類全てに保護効果が見られた。更に、ネオマイシンによる酸化ストレスに対する、漢方薬の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 video-oculography (VOG) でETTを行い、定量的自動解析方法について以下の6項目について評価の有用性を検討した。1 衝動性眼球運動の数、2 眼球速度の平均、3 眼球速度の分散、4 視標速度と眼球運動速度の差の平均、5 視標速度と眼球運動速度の差の分散、6 視標速度と眼球運動速度の位相差。今回検討した評価項目について、ETTの定量的評価方法として有効に利用できる可能性が示唆された。

#### 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、前庭障害後の前庭神経系に与える影響を検討する。

2) 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、有毛細胞保護薬としての候補である漢方薬8種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) video-oculography (VOG) でETTを行い、定量的自動解析方法について検討する。

#### 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）を作成した。本飼料、あるいは通常飼料で30日飼育の後、一側外側半規管を切断することで前庭障害を作成した。障害後24時間で、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  $\mu$ g/ml 濃度の漢方薬を暴露した後、ネオマイシン200  $\mu$ M・1時間で有毛細胞を障害し、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抗体にて蛍光免疫染色し標本とした。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100%と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、四物湯+ネオマイシン投与群に分けた。四物湯1000  $\mu$ g/ml 1hで暴露後、ネオマイシン200  $\mu$ Mで障害、酸化ストレスマーカーであるH2DCFで染色し、ネオマイシン投与後5分で評価した。

3) 前方視可能なハーフミラーの赤外線CCDカメラにて眼球運動を記録した。同時にENG用の視標表示機器を用いて視標を表示した。眼球運動はCCDカメラから、視標は通常のビデオカメラから、画面分割ユニットを用い同一画面上に表示してパソコンに取り込んだ。ImageJ