

を用いて瞳孔、視標の位置座標と速度を求め、以下の6項目について検討した。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。

(倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

1) 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。

2) 四物湯をはじめとする漢方薬8種類のスクリーニング結果、全ての漢方薬に側線器有毛細胞保護効果が見られた。また酸化ストレスの実験では、コントロール群ではほとんど染色されないが、ネオマイシン投与群では強く染色され、四物湯+ネオマイシン投与群では染色が軽減されていた。

3) 6項目はいずれも数値化が可能であった。normal pattern とsaccadic patternを比較すると、saccadic patternでは衝動性眼球運動の数が有意に多く、眼球速度の平均は結に小さかった。saccadic patternでは視標速度と眼球運動速度の差の平均が有意に大きく、分散は有意に小さかった。眼球速度の分散と位相差に関しては明らかな差を認めなかった。

### D. 考察

1) 今回の実験で、ヒトに用いることが可能な量の塩酸セルトラリン慢性投与をモルモットに行うことで、前庭神経系障害時には障害側前庭神経系のBDNFに対する感受性が亢進することで、障害からの回復促進に寄与する可能性が考えられた。

2) 一般的に漢方薬には生薬が含まれているため、全ての漢方薬に抗酸化能があると言われている。ゼブラフィッシュのネオマイシン

による側線器有毛細胞障害は、酸化ストレスによると報告されていることから、漢方薬の抗酸化作用がネオマイシンによる酸化ストレスを軽減し、有毛細胞を保護したと考えられた。また、一部漢方薬にはステロイド作用や抗炎症作用があるが、ステロイド作用や抗炎症作用のない漢方薬にも保護効果が認められた事、ステロイド作用や抗炎症作用のある漢方薬が他と比べ保護作用が強くないため、保護した原因は作用としては主として抗酸化能によるものと考えられる。

3) 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利用できる可能性が示唆された。VOGを用いることにより、日常診療でルーチン検査としてETTの定量的自動を行うことが可能となる。一般的な保存的治療に抵抗する難治性のめまい症例の前庭機能評価として有用となると考えられる。

### E. 結論

1) モルモットに対して抗うつ薬の一つである塩酸セルトラリン慢性投与を行うことで障害側の前庭神経系でのCREB-BDNF系を活性化させる可能性が示唆された。

2) ゼブラフィッシュ側線器有毛細胞障害モデルを用いて漢方薬のスクリーニングを行い、全ての薬剤に保護効果が認められた。ネオマイシンに側線器有毛細胞障害モデルは、主に酸化ストレスによるものであり、抗酸化作用によって有毛細胞が保護されたと考えられた。漢方薬は生薬から作られているため、一般的にすべての漢方薬に抗酸化能があり、難治性めまい等の内耳障害に対する有力な治療になると考えられる。

3) VOGを用いたETTの定量的自動解析の可能性が示唆された。難治例の前庭機能評価として有用となることが期待される。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 金川英寿, 菅原一真, 広瀬敬信, 御厨剛史, 下郡博明, 山下裕司. 音響障害後における内有毛細胞シナプス数の経時的変化. 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス 27: 22-24, 2013.
- 橋本 誠, 山下裕司. 急性めまいで発症し、初回のMRI拡散強調画像では検出が困難であったWallenberg症候群. 耳鼻

咽喉科 てこずった症例のブレイクスルー：92-93, 2013.

- Kazuma Sugahara, Makoto Hashimoto, Yoshinobu Hirose, Hiroaki Shimogori and Hiroshi Yamashita. Autoimmune inner ear disease associated with Ankylosing Spondylitis. The Egyptian Journal of Otolaryngology, in press, 2013.

## 2. 学会発表

- 広瀬敬信, 菅原一真, 金川英寿, 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114回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 札幌市 2013. 5. 15
- 藤井博則, 橋本 誠, 下郡博明, 田原晋作, 山下裕司：Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)と前庭機能について 第39回 中国四国地方部会連合学会 高知市 2013. 5. 25
- Makoto Hashimoto, Takuo Ikeda, Hironori Fujii, Hiroshi Yamashita：New Three-Dimensional Head Movement Video Image Analysis Technique Using Personal Computer and Public Domain Software. 2013 ISPG World Congress 秋田 2013. 6. 22
- 山下裕司：前庭神経炎 第30回 日本めまい平衡医学会医師講習会 大阪市 2013. 7. 4
- 藤井博則, 橋本 誠, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司：選択的セロトニン再取り込み阻害薬が前庭機能に及ぼす影響について 第75回 耳鼻咽喉科臨床学会 学術講演会 神戸 2013. 7. 11
- 岡崎吉紘, 下郡博明, 菅原一真, 山下裕司：聴力低下改善にかかわらずめまいが持続した外リンパ瘻症例 第75回 耳鼻咽喉科臨床学会 学術講演会 神戸 2013. 7. 11
- 藤井博則, 橋本 誠, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司：video-oculographyを用いた追跡眼球運動の検討 第31回 ニュ

ーロサイエンス研究会 大阪 2013. 8. 24

- 藤井博則, 橋本 誠, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司：Video-oculographyを用いた追跡眼球運動の検討 第277回 日耳鼻山口県地方部会例会・学術講演会 山口 2013. 9. 19
- 藤井博則, 清水謙祐, 橋本 誠, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司：Selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)と前庭機能 第72回 日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 大阪市 2013. 11. 13
- 菅原一真, 竹本洋介, 橋本 誠, 藤井博則, 下郡博明, 山下裕司：アスタキサンチンナノ粒子製剤の前庭有毛細胞保護効果 第72回 日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 大阪市 2013. 11. 13
- 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一第3報 第72回 日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 大阪市 2013. 11. 13
- 橋本 誠, 藤井博則, 池田卓生, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司：長期経過観察中に診断された脊髄小脳変性症例と視標追跡検査の定量的評価 第72回 日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 大阪市 2013. 11. 13
- 藤井博則, 橋本 誠, 菅原一真, 下郡博明, 山下裕司：ふらつきを主訴とした多発性硬症の一例 第39回 中国地方部会連合講演会 広島市 2013. 12. 1

## 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（平成 25 年度）

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
工田昌也	60 歳代女性、内科で処方を受けてからめまいが出現します。薬剤性めまいについて、誘発しやすい薬剤、診療上の注意点について教えてください	岡本美孝	耳鼻咽喉科・頭頸部外科 Q&A	中外医学社	東京	2013	123-125
武田憲昭	良性発作性頭位めまい症	浦部晶夫 島田和幸 川合眞一	今日の治療指針 2013 年版	医学書院	東京	2013	1295-1297
土井勝美, 斎藤和也	めまい (眩暈)	永井良三・大田 健	今日の治療と看護	南江堂	東京	2013	200-203
土井勝美, 佐藤満雄	メニエール病	永井良三・大田 健	今日の治療と看護	南江堂	東京	2013	1407-1409
土井勝美, 宮下美	動揺病	永井良三・大田 健	今日の治療と看護	南江堂	東京	2013	1409-1410

雑誌 (平成 25 年度)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ogawa Y, Itani S, Otsuka K, Inagaki T, Shimizu S, Kondo T, Nishiyama N, Nagai N, <u>Suzuki M</u>	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, <u>Suzuki M</u>	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, Negishi M, <u>Suzuki M</u> , 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
Otsuka K, <u>Suzuki M</u> , 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, <u>Suzuki M</u>	Relationship between clinical features and therapeutic approach for benign paroxysmal positional vertigo outcomes.	J Laryngol Otol	127	962-967	2013
<u>鈴木 衛</u>	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, <u>鈴木 衛</u>	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, <u>鈴木 衛</u>	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, <u>鈴木 衛</u> , 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, <u>鈴木 衛</u>	更年期におけるめまい.	ENTONI	151	20-26	2013
許斐氏元, 近藤貴仁, <u>鈴木 衛</u> , 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, 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.	Journal of Vestibular Research	23	58-93	2013
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
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.	Hearing Research	302	17-25	2013
Aoki M, Hayashi H, Takagi C, Tanahashi S, Kuze B, Mizuta K, Ito Y.	Management of chronic dizziness	Journal of Symptoms and Signs	2	94-102	2013
水田啓介、青木光広、出原啓一	前庭神経炎	Equilibrium Research	72	135-144	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 Research	72	238-246	2013
青木光広	マイナーエマージェンシー：メニエール病発作	Medical Practice		印刷中	2014
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
河原克雅、長沼英明	Donnan 膜平衡について教えてください.	腎と透析	74	577-579	2013
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 Medica310	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
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	422-424	2013
新藤 晋, 杉崎 一樹, 伊藤 彰紀, 柴崎 修, 水野 正浩, 松田 帆, 井上 智恵, 加瀬 康弘, 池園 哲郎	新しい半規管機能検査法 - video Head Impulse Test -	Equilibrium Research	73		2014
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	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	MB 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	40	3848-3857	2013
Hori R, Nakagawa T, Yamamoto N,	Prostaglandin E receptor subtype EP4 agonist serves	Auris Nasus Larynx	534	539-542	2013

Hamaguchi K, <u>Ito J.</u>	better to protect cochlea than prostaglandin E1.				
Lou XX, Nakagawa T, Ohnishi H, Nishimura K, <u>Ito J.</u>	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, <u>Ito J.</u> , 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, <u>Ito J.</u>	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
Tona Y, Sakamoto T, Nakagawa T, Adachi T, Taniguchi M, Torii H, Hamaguchi K, Kitajiri S, Ito J.	In vivo imaging of mouse cochlea by optical coherence tomography	Otol Neurotol	35	e84-e89	2014
柿木章伸	内リンパ水腫と水代謝 -基礎から臨床まで- 内リンパ水腫形成における抗利尿ホルモンと水チャネルの役割	Equilibrium Research	72	274-279	2013
Egami N, <u>Kakigi A.</u> , Sakamoto T, Takeda T, Hyodo M, Yamasoba T.	Morphological and functional changes in a new animal model of Ménière's disease	Lab Invest	93	1001-1011	2013
<u>Kakigi A.</u> , 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	335-343	2013
Kamakura-T, Ishida-Y, Nakamura-Y, Yamada-T, <u>Kitahara-T.</u> , Takimoto-Y,	Functional expression of TRPV1 and TRPA1 in rat vestibular ganglia	Neurosci Lett	552	92-97	2013



Horii-A, Uno-A, Imai-T, Okazaki-S, Inohara-H, Shimada-S					
Furukawa-M, <u>Kitahara</u> Horii-A, Uno-A, Imai Ohta-Y, Morihana-T, Inohara-H, Mishiro-Y Sakagami-M	Endolymphatic sac tumor with overexpression of V2 receptor and inner ear hydrops	Acta Otolaryngol	133	584-58 9	2013
Imai-T, Masumura-C, Takeda-N, <u>Kitahara-T</u> , Uno-A, Horii-A, Nishiike-S, Ohta-Y, Higashi-shingai-K, Morihana-T, Okazaki-S, Kamakura-T, Takimoto-Y, Inohara-H	Psychological condition in patients with intractable Meniere's disease	Acta Otolaryngol	133	594-59 9	2013
Uno-A, Imai-T, Watanabe-Y, Tanaka-H, <u>Kitahara-T</u> , 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	924-92 9	2013
Fukushima-M, <u>Kitahara-T</u> , Horii-A, Inohara-H	Effects of endolymphatic sac decompression surgery on endolymphatic hydrops	Acta Otolaryngol	133	1292-1 296	2013
<u>Kitahara-T</u> , 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	425-43 0	2013
<u>Kitahara-T</u> , Horii-A, Imai-T, Ohta-Y, Mori na-T, Inohara-H, Sakagami-M	Does endolymphatic sac decompression surgery prevent bilateral development of unilateral Meniere's disease?	Laryngoscope	124	in pre ss	2014

Ozono-Y, Kitahara-T, Tomiya-Y, Nishiike-S, Morita-H, Inohara-H	Differential diagnosis of vertigo and dizziness at the emergency department	Acta Otolaryngol	134	140-14 5	2014
肥塚 泉	めまいリハビリテーション	日本耳鼻咽喉科 学会会報	116	147-15 3	2013
肥塚 泉	体性感覚入力を用いためまいリ ハビリテーション	耳鼻咽喉科臨床	6	289-29 5	2013
肥塚 泉	メニエール病	耳鼻咽喉科・頭 頸部外科	85	247-25 1	2013
肥塚 泉	良性発作性頭位めまい症	Medical Practice	30	1102-1 103	2013
肥塚 泉	メニエール病	耳鼻咽喉科・頭 頸部外科	85	670-67 3	2013
肥塚 泉	めまい診療のすすめ方	日本耳鼻咽喉科 学会会報	116	1282-1 289	2013
將積日出夫	VEMP の基礎研究の可能性.	Equilibrium Res	72	204-20 9	2013
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	1046-5 1	2013
將積日出夫	めまい患者は増えているか?	JOHNS	29	1823-2 5	2013
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	1519-2 2	2013
高橋克昌	めまいベーシック-日常診療にお ける疑問に答える-ENG の有用性 と限界は?	JOHNS	29	1865-1 868	2013
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	396-39 7	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	804-80 3	2013
工田昌也	めまいの原因となる薬物は?	JOHNS	29	1913-1 917	2013
Takumida M, Takumida H, Anniko M	Expression of sirtuins in the mouse inner ear	Acta Otolaryngol			印刷中

Iwasaki H, Toda N, Takahashi M, Azuma T, Nakamura K, Takao SI, Harada M, <u>Takeda N</u>	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, <u>Kitahara T</u> , Horii A, Kamakura T, Takimoto Y, <u>Takeda N</u> , Inohara H	Effects of repeated optic flow stimulation on gait termination in humans	Acta Otolaryngol	133	246-252	2013
Imai T, Masumura C, <u>Takeda N</u> , <u>Kitahara T</u> , 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
松田和徳、関根和教、佐藤 豪、雫 治彦、植村哲也、 <u>武田憲昭</u>	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	抗めまい薬のEBM	MB 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	小児のめまい診断・治療の要点	MB ENTONI	162	1-4	2014
Sato G, Sekine K, Matsuda K, <u>Takeda N</u>	Risk factors for poor outcome of single Epley maneuver and residual positional vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo	Acta Otolaryngol.	印刷中		
Nishiike S, Okazaki S, Watanabe H, Akizuki H, Imai T, Uno A, <u>Kitahara T</u> , Horii A, <u>Takeda N</u> , Inohara H	The effect of visual-vestibulosomatosensory conflict induced by virtual reality on postural stability in humans	J Med Invest	印刷中		

日比野浩, 任 書晃, 村上慎吾, <u>土井勝美</u> , 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
金川英寿, 菅原一真, 広瀬敬信, 御厨剛史, 下郡博明, <u>山下裕司</u>	音響障害後における内有毛細胞 シナプス数の経時的変化	耳鼻咽喉科ニュー ーロサイエンス	27	22-24	2013
橋本 誠, <u>山下裕司</u>	急性めまいで発症し, 初回のMRI 拡散強調画像では検出が困難で あった Wallenberg 症候群.	耳鼻咽喉科 て こずった症例の ブレイクスルー		92-93	2013
Kazuma Sugahara, Makoto Hashimoto, Yoshinobu Hirose, Hiroaki Shimogori , <u>Hiroshi Yamashita</u>	Autoimmune inner ear disease associated with ankylosing spondylitis	The Egyptian Journal of Otolaryngology		in press	

## IV. 研究報告

## メニエール病難治例の治療指針

### 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（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

### メニエール病治療選択のアウトライン（メニエール病診療ガイドライン2011を改変）

①保存的治療：生活指導、心理的アプローチ、薬物療法

→②中耳加圧治療

→③内リンパ嚢開放術

→④選択的前庭機能破壊法

低侵襲の治療から開始し、有効性が確認されない場合に次の段階へ進む。症例によっては①から③または④へ、または②から④へ進む場合もある。

### 難治例の疫学

難治例を客観的に定義することは困難な点が多い。自覚的な重症度、生活・就業支障度、めまい係数、保存的治療への抵抗性などが一応の基準となる。また、施設による取り扱い患者や治療法のばらつきもある。それらを踏まえた上で、班員各施設での難治例の割合を算出した。難治例がまったくない施設もあるが、少ない施設で3%、多い施設で48%であった。内訳は、0-10%が5施設、11-20%3施設、21-30%1施設、41-50%1施設であり、10%前後の割合と思われる。富山大学による富山県の調査では、A病院35.0%、B病院11.1%、C病院では61.1%、3総合病院全体では35.7%が難治例とされた。なお、各病院の背景は以下のとおりである。

- ・A病院：新潟県糸魚川市（人口46,523）の急性期総合病院、220床、市内唯一の耳鼻咽喉科診療施設。富山県との県境に位置。
- ・B病院：新潟県上越市（人口199,252）の急性期総合病院、318床、市内には2つの総合病院、複数の診療所が存在。
- ・C病院：富山市（人口420,226）の急性期総合病院、435床、県庁所在地である市内には大学病院、5つの総合病院、多数の診療所が存在。

### 難治例への対応

#### 1. 鼓膜換気チューブ留置術

耳管狭窄によって生じる中耳腔の陰圧が内リンパ腔を拡大させるとの仮説に基づいて、Tumarkin(1)、Lall(2)らが有効性を報告した。しかし、Cinamond(3)、Hall and Brackmann(4)によって耳管機能障害とメニエール病の関連は否定された。その後 Montandon ら(5)により再び有効性が報告された。

##### 1) 作用機序

内リンパ水腫軽減のメカニズムについて、Kimura ら(6)はモルモットを鼓膜穿孔群、チューブ留置群、および未処置群に分け、内リンパ管閉鎖後の内リンパ腔容積を計測した。その結果、未処置群に比較

して鼓膜穿孔、チューブ留置の両群とも内リンパ腔拡大が有意に軽減し、中耳腔の大気への開放が内リンパ水腫を軽減させたと報告している。その機序としては、大気への開放によって中耳腔の陽圧が解消されて内外リンパ腔圧が調整され、水腫を抑制したとしている。また中耳腔の大気圧化によって酸素分圧が上昇し、内耳の酸素分圧も上昇して血管条機能が改善し、内リンパ水腫が抑制されたと述べている。

## 2) 適応

保存的治療でめまいのコントロールが不良な症例に対し、中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、ゲンタマイシン (GM) 鼓室内注入を施行する前段階の治療として試みる価値があると考えられる。

## 3) 治療効果 (図)

AAO-HNS によるめまい評価は、治療後 18-24 か月の月平均発作回数を治療前 6 か月間の月平均めまい発作回数で除してめまい係数を算出し、0: class A、1-40: class B、41-80: class C、81-120: class D、>120: class E、制御不良のため次の治療を開始したもの: class Fとしている。

Montandon ら (5) は難治性メニエール病 28 例に鼓膜換気チューブを留置し、完全コントロール (Class A) は 20 例 (71.4%)、改善 (Class B) は 1 例 (3.5%) と報告している。Thomsen ら (7) は、メニエール病 29 例のうち 14 例に鼓膜換気チューブ留置、15 例に内リンパ嚢開放を行い、めまいの完全コントロールは、チューブ留置群で 35.7%、内リンパ嚢手術群で 33.3%、改善はそれぞれ 20% と両群の治療効果に差はなかったとしている。しかし、内リンパ嚢開放群で術後に高度の感音難聴を呈した症例が 2 例あったため、鼓膜換気チューブ留置は難治例の外科的治療の第一選択として検討すべきとした。Barbara らも 20 例の検討で 10 例が完全コントロール、8 例が改善とした (8)。また Sugawara ら (9) は、7 例のうちチューブ留置後 24 か月では改善が 5 例 (71.4%)、42 か月で 4 例 (57.1%) で、2 年程度の短期経過では有効と報告している。一方、Park らはめまい症状は約 68% で改善したものの、AAO-HNS の評価では Class A は 9.1%、Class B は 22.7% としている (10)。

聴力に関しては、Montandon ら (5) はチューブ留置後 28 例中 3 例で 10dB 以上の聴力改善があり、3 例で 10dB 以上の悪化、その他の症例に関しては変化がなかったと報告している。Thomsen ら (7) も鼓膜換気チューブ群、内リンパ嚢開放術群とも術後聴力に大きな変化はなかったとした。過去の報告では、鼓膜換気チューブ留置に聴力改善の効果はないという見解で一致している。

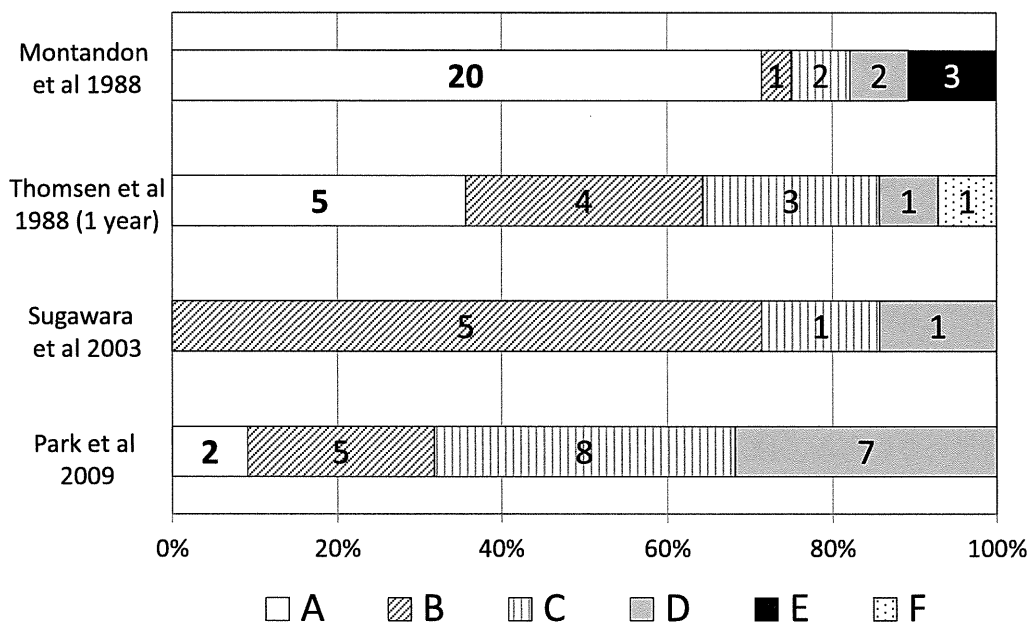
鼓膜換気チューブ留置は保存的治療に抵抗するメニエール病に対し、めまい発作頻度の減少を目的として中耳加圧療法、内リンパ嚢開放術、GM 鼓室内投与に先立って試みる価値があると考えられる。また低侵襲性で後遺障害も少ないため、侵襲的外科治療を希望しない症例へも適応される。

## 参考文献

- 1) Tumarkin A: Thoughts on the treatment of labyrinthopathy. J Laryngol Otol 80: 1041-53, 1966
- 2) Lall M: Meniere's disease and the grommet (survey of its therapeutic effects). J Laryngol Otol 83:787-91, 1969
- 3) Cinnamon MJ: Eustachian tube function in Ménière's disease. J Laryngol Otol 89:57-61, 1975
- 4) Hall M, Brackmann DE: Eustachian tube blockage and Ménière's disease. Arch Otolaryngol 103: 355-7, 1977
- 5) Montandon P, Guillemin P, Häusler R: Prevention of vertigo in Ménière's syndrome by means of transtympanic ventilation tubes. ORL 50: 377-81, 1988
- 6) Kimura RS, Hutta J: Inhibition of experimentally induced endolymphatic hydrops by middle ear ventilation. Eur Arch Otorhinolaryngol 254:213-8, 1997

- 7) Thomsen J, Bonding P, Becker B et al: The non-specific effect of endolymphatic sac surgery treatment of Ménière's disease. Acta Otolaryngol 118: 769-773, 1998
- 8) Barbara M, Consagra C, Monini S et al: Local pressure protocol, including Meniett, in the treatment of Meniere's disease: short-term results during the active stage. Acta Otolaryngol 121:939-944, 2001
- 9) Sugawara K, Kitamura K, Ishida T, Sejima T: Insertion of tympanic ventilation tubes as a treating modality for patients with Meniere's disease: a short- and long-term follow-up study in seven cases. Auris Nasus Larynx 30:25-8, 2003
- 10) Park JJ, Chen YS, Westhofen M: Meniere's disease and middle ear pressure: vestibular function after transtympanic tube placement. Acta Otolaryngol 129:1408-13, 2009

図：難治性メニエール病に対する鼓膜換気チューブ留置術の治療効果



Numerous value = 100 X (治療後18-24か月の平均めまい発作回数/治療前6か月の平均めまい発作回数)  
 A=complete control 0, B=1 to 40, C=41 to 80, D=81 to 120, E>120, F=Secondary treatment

## 2. 中耳加圧治療

### 1) 中耳加圧治療の変遷

中耳加圧療法は 1970 年代からスウェーデンを中心に試みられ、初期には減圧室に鼓膜正常の患者を入れ、室内の気圧を徐々に減圧させることで相対的に中耳圧を陽圧にして加圧を行った(1、2)。減圧室という大規模施設が必要であったが、後に携帯型中耳加圧治療器具(Meniett®)が開発され(3)、簡便に中耳加圧治療が行えるようになった。1999年、FDAに許可され、欧米ではメニエール病の新しい治療法として広く行われており、二重盲検比較試験および長期成績での有用性が報告されている。2011年版メニエール病診療ガイドライン(4)では、保存的治療に抵抗する症例の手術治療前に行う治療と位置づけている。しかし、現在のところ医療機器としては未承認のため、滲出性中耳炎治療装置



である鼓膜マッサージ機を Meniett® の代替器として使用する試みもある。

## 2) Meniett® の作用機序

2つの作用機序が考えられている。第一は、内リンパの longitudinal flow への影響である。1997年、Gibson と Arenberg (5) は、内リンパ水腫の発生について新しい仮説を提唱した。drainage theory と呼ばれる仮説では、内リンパ水腫は前庭水管が耳石などの debris によって閉塞したため内リンパの longitudinal flow が障害され、内リンパ液が過剰に貯留するとした。一方、めまい発作は、内リンパ圧の上昇により前庭水管を閉塞している debris が内リンパ嚢へ排出された時の急激な圧変化によって生ずるとしている。Meniett® による中耳加圧療法では、中耳から正円窓を介して内耳に波及した圧波(6)が内リンパ圧を振子様に変化させることで debris の内リンパ嚢への排出を促し、longitudinal flow が回復し、内リンパ水腫が改善すると考えられている(7)。

第2の説は circulatory flow への影響である。Sakikawa と Kimura(8)は前庭水管を閉塞したモルモット内リンパ水腫モデルへの効果を検討した。加圧刺激を2週間行った群では、行わなかった群に比較して蝸牛管面積の増加率が有意に低く、加圧刺激が内リンパ水腫形成を軽減させたとした。さらに前者では蝸牛感覚細胞の萎縮が少なく、加圧刺激による感覚細胞の機能低下防止効果も示唆された。彼らの実験では前庭水管がすでに閉塞されているため、加圧刺激は longitudinal flow ではなく、ライスネル膜を介する内リンパの代謝や血管条の分泌を低下させる circulatory flow に影響した可能性があるとしている(7)。

## 3) Meniett® 治療の適応

Meniett® 治療は、保存的治療と手術療法の間位置づけられ、侵襲性の面からは保存的治療の一部と考えられる。難治例に対して侵襲的手術療法の前に考慮する治療である。

## 4) Meniett® 治療の効果

ランダム化二重盲検比較試験(RCT)は3編報告されている。Odkvist ら(9)は、メニエール病56例を Meniett® 治療群とプラセボ群の2群に分け評価した。その結果、めまい発作、めまい感、日常生活支障度、耳閉塞感および耳鳴において治療群ではプラセボ群よりも有意に改善したことを報告した。聴力は、低音域の2周波数(500Hz, 1000Hz)で改善していた。Gates ら(10)は、メニエール病67例を治療群とプラセボ群に分け、4か月目にめまい発作が有意に減少し、聴力検査で低音域の平均聴力に両群間で差がないこと、蝸电图検査にも変化がないことを報告した。Thomsen ら(7)は、メニエール病40例において、2か月後に Meniett® 治療群でめまいスコアと前庭機能が有意に改善したとした。蝸牛症状は両群で差はなかった。

RCT の報告は評価判定が比較的短期のものが多い。3論文ともめまい発作の制御には有効としたが、聴力改善の評価は分かれている。

AAO-HNS の判定基準(11)で2年間の長期成績を検討した報告では、Densert ら(12)は37例中19例(51%)で class A、15例(41%)で class B、残る3例(8%)は class F でゲンタマイシン鼓室内注入を行ったとしている。Gates ら(13)は、58例中26例(45%)で class A、13例(32%)で class B、Barbara ら(14)は36例中25例(69%)で class A、11例(31%)では効果がなかったと報告している。Huang ら(15)は、18例中10例(56%)で class A、8例(44%)で class B、Shojaku ら(16)は、28例中16例(57%)で class A、9例(32%)で class B と報告した。

以上から、AAO-HNS の判定基準による長期成績からみた Meniett® の効果は、class A 45-69%、class A と B を合わせると 69-100% の有効性となった。

AAO-HNS の判定基準に準じて Meniett® 治療前の6か月間の最悪平均聴力レベルと治療後18-24か月の最悪平均聴力レベルを比較した論文は4編報告されている。Rajan ら(17)は17耳中3耳(18%)に10dB以上の改善を認め、14耳(82%)では変化なかったと報告している。Dornhoffer ら(18)は、6耳

中2耳(34%)で不変、4耳(66%)で悪化、またHuangら(15)は、17耳中9耳(53%)に10dB以上の聴力改善を認め、8耳(47%)で変化がなかったと報告している。Shojakuら(16)は、29耳中3耳(11%)に10dB以上の改善を認め、21耳(71%)で不変、5耳(18%)で悪化を認めたと報告した。

以上をまとめると、改善15耳(22%)、不変45耳(65%)、悪化9耳(13%)であり、聴力の長期成績においてはMeniett®の明らかな効果は認められなかった。

日本めまい平衡医学会の治療効果判定基準案(1993)(19)で評価した研究では、將積ら(20)は、めまいは8例中1例(13%)が著明改善、6例(78%)が改善、1例が不変で、聴力が改善した例はなく、7例(87%)が不変、1例(13%)で悪化したと報告した。青木ら(21)は、めまいは7例中6例(86%)が改善、聴力は2例(29%)が改善、3例(43%)が不変とした。五島ら(22)は、めまいは4例中2例(50%)が改善、2例(50%)が軽度改善と報告した。

以上をまとめると、めまい発作に関しては、著明改善1例(5%)、改善14例(74%)、軽度改善3例(16%)、聴力に関しては不変が多かった。めまい発作にはMeniett®の効果が認められたが、聴力改善の明らかな効果はなく、AAO-HNSの判定基準による報告と同様の結果であった。

#### 5) 鼓膜マッサージ器について

Meniett®は本邦では医療機器として未承認のため、Watanabeら(23)は滲出性中耳炎治療装置である鼓膜マッサージ器をMeniett®の代替として使用した。Meniett®を使用した16耳と鼓膜マッサージ器を使用した12耳の検討で、12か月後に両群ともめまい発作回数が有意に減少し、めまい症状の経時的変化も両群間に違いはなかったとしている。鼓膜マッサージ器はMeniett®と同等の治療効果が期待でき、さらに入手が容易で安価、鼓膜換気チューブ挿入が不要という利点がある。

#### 参考文献

- 1) Densert O, Ingelstedt S, Ivarsson A, Pedersen K: Immediate restoration of basal sensorineural hearing (Mb Meniere) using a pressure chamber. *Acta Otolaryngol* 80: 93-100, 1975
- 2) Ingelstedt S, Ivarsson A, Tjerstrom O: Immediate relief of symptoms during acute attacks of Meniere's disease, using a pressure chamber. *Acta Otolaryngol* 82:368-278, 1976
- 3) Densert B, Densert O: Overpressure in treatment of Meniere's disease. *Laryngoscope* 92: 1 285-90, 1982
- 4) 厚生労働省難治性疾患克服事業前庭機能異常に関する調査研究班(2008~2010)編:メニエール病診療ガイドライン. 金原出版、東京、2011
- 5) Gibson WP, Arenberg IK: Pathophysiologic theories in the etiology of Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 30:961-7, 1997
- 6) Feijen RA, Segenhout JM, Wit HP, Albers FW: Monitoring inner ear pressure changes in normal guinea pigs induced by the Meniett20. *Acta Otolaryngol* 120: 804-9, 2000
- 7) Thomsen J, Sass K, Odkvist L, Arlinger S: Local overpressure treatment reduces vestibular symptoms in patients with Meniere's disease: a clinical, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 26: 68-73, 2005
- 8) Sakikawa Y, Kimura RS: Middle ear overpressure treatment of endolymphatic hydrops in guinea pigs. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 59: 84-90, 1997
- 9) Odkvist LM, Arlinger S, Billermark E, Densert B, Lindholm S, Wallqvist J: Effects of middle ear pressure changes on clinical symptoms in patients with Ménière's disease—a clinical multicentre placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol Suppl* 543: 99-101, 2000
- 10) Gates GA, Green JD Jr, Tucci DL, Telian SA: The effects of transtympanic micropressure

treatment in people with unilateral Meniere's disease. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 130: 718-25, 2004

- 11) Committee on hearing and equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. Otolaryngol Head Neck Surg 113: 181-5, 1995
- 12) Densert B, Sass K: Control of symptoms in patients with Meniere's disease using middle ear pressure applications: two years follow-up. Acta Otolaryngol 121: 616-21, 2001
- 13) Gates GA, Verrall A, Green JD Jr, Tucci DL, Telian SA: Meniett clinical trial: long-term follow-up. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 132: 1311-6, 2006
- 14) Barbara M, Monini S, Chiappini I, Filippo R: Meniett therapy may avoid vestibular neurectomy in disabling Meniere's disease. Acta Otolaryngol 127: 1136-41, 2007
- 15) Huang W, Liu F, Gao B, Zhou J: Clinical long-term effects of Meniett pulse generator for Meniere's disease. Acta Otolaryngol 129: 819-25, 2009
- 16) Shojaku H, Watanabe Y, Takeda N, Ikezono T, Takahashi M, Kakigi A, Ito J, Doi K, Suzuki M, Takumida M, Takahashi K, Yamashita H, Koizuka I, Usami S, Aoki M, Naganuma H: Clinical characteristics of delayed endolymphatic hydrops in Japan: A nationwide survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan. Acta Otolaryngol 130: 1135-40, 2010.
- 17) Rajan GP, Din S, Atlas MD: Long-term effects of the Meniett device in Ménière's disease: the Western Australian experience. J Laryngol Otol 119: 391-5, 2005
- 18) Dornhoffer JL, King D: The effect of the Meniett device in patients with Ménière's disease: long-term results. Otol Neurotol 29: 868-74, 2008
- 19) 水越鉄理, 渡辺行雄, 将積日出夫, 松永 喬, 徳増厚二: めまいに対する治療効果判定の基準案(メニエール病を中心に) -1993 年めまいに対する治療効果判定基準化委員会答申-. Equilibrium Res Suppl 10:117-22, 1994
- 20) 将積日出夫: メニエール病研究に関する最近の話題 治療を中心に 中耳加圧療法. Equilibrium Res 62: 121-4, 2003
- 21) 青木光広, 西堀丈純, 浅井雅幸, 久世文也, 水田啓介, 伊藤八次, 宮田英雄: メニエール病に対する Meniett による中耳加圧療法の臨床的検討. Equilibrium Res 69: 418-23, 2010
- 22) 五島史行: メニエール病 Update 中耳加圧治療. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 84: 1007-1010, 2012
- 23) Watanabe Y, Shojaku H, Junicho M, Asai M, Fujisaka M, Takakura H, Tsubota M, Yasumura S: Intermittent pressure therapy of intractable Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops using the transtympanic membrane massage device: a preliminary report. Acta Otolaryngol 131:1178-86, 2011

### 3. 内リンパ嚢開放術

内リンパ嚢開放術 (endolymphatic sac decompression: ELSD) は、保存的治療や中耳加圧治療に抵抗する難治性メニエール病の外科的治療法の中では第一選択の位置を占める。ELSD は内リンパ水腫を軽減させる直接的な治療であるとともに、ゲンタマイシン鼓室内注入、前庭神経切断術、迷路破壊術などの外科的治療に比べて機能が温存できることがその理由である。

ELSD 術後 1~2 年目のめまい制御率は 92~94% の高率と報告されている (1, 2)。しかし 4 年以上の長期成績では 64.5~79% に低下する (3-5)。肉芽や癒痕による内リンパ管の再狭窄から再閉鎖に至る報告もある (6, 7)。そこで再狭窄を来さない工夫がされてきた。内リンパ嚢外壁の L 字切開, 翻転

(8)に加え、ゼルフィルムを開放部から内リンパ腔内に挿入して狭窄を予防したり(9)、側頭筋膜で翻転した内リンパ囊外壁を挙上固定する(10)などの試みがある。癒痕防止のため開放部にマイトマイシンを塗布する報告もある(11)。また、内リンパ腔へ高濃度ステロイドを局所投与することで、めまい制御のみでなく聴力の改善や悪化防止も期待できるという(4)。

ELSDに懐疑的な意見もある。ELSDとsham surgeryである乳突削開術(12)、さらに鼓膜換気チューブ挿入とを比較したランダム化比較試験(RCT)(13)では、ELSDのめまいに対する効果は否定的であった。しかし、Pullensらはsystematic reviewで、両論文とも研究手法や統計処理などに問題点があり、さらなる検討が必要とした(14)。また、Thomsenらの論文(12)は再解析されており、ELSDは乳突削開以上にめまい制御の効果があるとされている(15)。同論文のデータ解釈の問題点をまとめた報告もされており、めまい、耳鳴などに対する効果も示された(16)。ELSDは内耳機能温存手術ではあるが感音難聴のリスクはあり、短期成績では21%、長期成績では29%に合併するという報告がある(17)。

メニエール病の病態は初期には可逆性である。よって保存的治療が第一選択であるが、それに抵抗する難治例が存在することは疑いのないところである。難治例に対してむやみに保存的治療を継続することは避けるべきであるが、機能回復の可能性はあるため機能廃絶を目的とした外科手術は避けたい。またメニエール病の側頭骨病理の検討で約30%で両側性に内リンパ水腫があるといわれ(18)、長い経過をたどると両側性に移行する可能性がある(19)ことから、外科的治療にはまず機能温存を考慮した手術を選択すべきである。

両側化についてはメニエール病の初期に手術を行えば対側発症を予防できるとする報告もある(20)。北原らも本研究班の成果として、ELSDは対側に内リンパ水腫のあるメニエール病の両側化を抑制する傾向があると述べており注目される(21)。

ELSDによるQOLの改善率は80~87%と高い(5,22)。しかし、機能温存手術であるがゆえに再発のリスクも伴う。内リンパ囊高濃度ステロイド挿入術後の再手術所見では、乳突洞粘膜の増生による内リンパ腔の閉塞がみられたとの報告もある(23)。手術法の改善などによる内リンパ腔の確実な開存が治療成績の向上に重要であろう。

#### 参考文献

- 1) Kitahara M, Kitajima K, Yazawa Y, Uchida K: Endolymphatic sac surgery for Menière's disease: eighteen years' experience with the Kitahara sac operation. *Am J Otol* 8: 283-6, 1987
- 2) Huang TS, Lin CC: Endolymphatic sac ballooning surgery for Menière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103: 389-94, 1994
- 3) Ostrowski VB, Kartush JM: Endolymphatic sac-vein decompression for intractable Meniere's disease: long term treatment results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 128:550-9, 2003
- 4) Kitahara T, Kubo T, Okumura S, Kitahara M: Effects of endolymphatic sac drainage with steroids for intractable Meniere's disease: a long-term follow-up and randomized controlled study. *Laryngoscope*. 118:854-61, 2008
- 5) Hu A, Parnes LS: 10-year review of endolymphatic sac surgery for intractable Meniere disease. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 39:415-21, 2010
- 6) Paparella MM, Sajjadi H: Endolymphatic sac revision for recurrent Meniere's disease. *Am J Otol* 9: 441-447, 1988
- 7) Huang TS, Lin CC: Revision Endolymphatic Sac Surgery for Recurrent Meniere Disease. *Acta Otolaryngol* 485 (Suppl): 131-144, 1991