

- 8) 北原正章：メニエール病手術の適応。内リンパ嚢手術。耳喉頭頸 1974； 67： 1171-84
- 9) Kitahara M, Goto E：Sac Expanding surgery for Meniere' s disease. In: Proceedings of the 4th International Symposium on Meniere' s Disease. The Hague, the Netherlands: Kugler Publications 2000;pp819-822
- 10) 関 聡, 山本 裕, 高橋 姿：内リンパ嚢開放術の問題点。頭頸部外科 15： 5-9, 2005
- 11) 矢沢 代四郎：内リンパ嚢手術治療の長期成績。Equilibrium Res 63： 142-148, 2004.
- 12) Thomsen J, Breatlau P, Tos M, et al.：Placebo effect in endolymphatic sac surgery for Meniere' s disease. Arch Otolaryngol 107： 271-277, 1981
- 13) Bretlau P, Thomsen J, Tos M et al：Placebo effect in surgery for Meniere' s disease: nine-year follow-up. Am J Otol 10:259-261, 1989
- 14) Pullens B, Giard JL, Verschuur HP, van Benthem PP：Surgery for Ménière' s disease. Cochrane Database Syst Rev. 20;CD005395, 2010
- 15) Welling DB, Nagaraja HN：Endolymphatic mastoid shunt: a reevaluation of efficacy. Otolaryngol Head Neck Surg 122:340-5, 2000
- 16) 矢沢 代四郎：内リンパ嚢手術の再評価 Thomsen 論文の問題点。Equilibrium Res 61： 435-445, 2002
- 17) Convert C, Franco-Vidal V, Bebear JP, et al：Outcome-based assessment of endolymphatic sac decompression for Ménière' s disease using the Ménière' s disease outcome questionnaire: a review of 90 patients. Otol Neurotol 27： 687-96, 2006
- 18) Yazawa Y, Kitahara M：Bilateral endolymphatic hydrops in Ménière' s disease: review of temporal bone autopsies. Ann Otol Rhinol Laryngol 99:524-8, 1990
- 19) House JW, Doherty JK, Fisher LM, et al：Meniere' s disease: prevalence of contralateral ear involvement. Otol Neurotol 27:355-61, 2006.
- 20) Rosenberg S, Silverstein H, Flanzer J et al：Bilateral Meniere' s disease in surgical versus non-surgical patients. Am J Otol 12:336-340, 1999
- 21) 北原 紘、宇野敦彦、今井貴夫、他：一側メニエール病の両耳移行に関する検討。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究 平成 24 年度年度 総括・分担研究報告書：164-165, 2013
- 22) Kato BM, LaRouere MJ, Bojrab DI, et al：Evaluating quality of life after endolymphatic sac surgery: The Ménière' s disease outcomes questionnaire. Otol Neurotol 25:339-44, 2004
- 23) 北原 紘, 久保 武, 三代 康雄：内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術の再手術所見。頭頸部外科 16:171-175, 2007

4. 選択的前庭機能破壊術

難治性のめまいに対して、前庭機能を低下させる目的の前庭機能破壊は古くから行われてきた。手術的に内耳を摘出する方法や前庭神経切断などがある。薬物の全身投与で前庭機能を破壊する方法は Fowler により試みられた(1)。Schuknecht はより局所的な作用を目的として鼓室内投与を始めた(2)。ストレプトマイシンが使用されることもあった(3)が、近年ではより前庭系への作用が大きいゲンタマイシン(GM)が使われている。ここではGM鼓室内注入法について述べる。

これまで GM 鼓室内注入のメニエール病への応用には多くの報告がある。しかしながら、ランダム化比較試験(RCT)は少なく、系統的な systemic review も少数である。これには難治例自体が少ないこと、薬剤投与量・濃度が一定しないこと、内耳への吸収量に個体差が大きいこと、投与方法が多様なことなどの要因があげられる。

1) 適応

保存的治療、鼓膜換気チューブ挿入、中耳加圧治療、さらに内リンパ嚢開放術に反応しない難治性の一側性メニエール病である。原則として聴力低下例とする。少なくとも6か月間、他の治療で経過をみる必要があるとされる。年齢も適応決定の要素であるが、詳しく検討した報告はない。80歳代に施行した報告(4)もあるが、75歳以上は少ない。高齢者ではふらつきが長引きやすいため注意が必要とされる(5)。70歳以前を一応の適応とするのが安全と思われる。遅発性内リンパ水腫の適応条件も基本的に同じである。

2) 方法

1回注入、少量注入、titration、持続注入法などがある。GMの1回注入濃度は10-40mg/ml、titration法では20-40mg/mlが多い。一回注入量は0.4~1.0mlである。GMの内耳への吸収は、内耳窓の透過性、蝸牛小管のサイズ、感覚細胞の薬剤感受性、遺伝子異常など種々の要素で左右されるので、一回注入量や回数を一律に規定できないのが実情である。東京医科大学では一層の安全を確保するため1回10mg/mlの低濃度としている。

3) 効果

RCTは2編(6,7)知られており、Pullensらによるreviewもある(8)。それによると両者ともプラセボに比して有意にめまいを抑制し、聴力の変化はわずかであった。Postemaら(6)は毎週1回計4回、GMとプラセボを28例に投与し、前者でめまいは有意に抑制され、聴力低下は前者で平均8dB、後者は0dBとした。また、Stokroosら(7)はtitration法でGMとプラセボを22例に投与し、やはりGMでめまいが有意に抑制され、有意の聴力低下はなかったとした。なお、平均注入回数は1.5回であった。

Cohen-Keremら(9)は1985年から2003年までのsystemic reviewを行った。15の文献から16の患者群の研究結果について解析し、AAO-HNSのガイドラインにそった診断と治療効果を判定した。このうち前向き研究と後ろ向き研究がそれぞれ8研究ずつであった。全体のめまい発作の抑制効果はclass Aで74.7%、class AとBとをあわせて92.7%であった。また、1回注入法とtitration法で効果を比較したところ、注入法にかかわらず約90%以上が効果ありと判定された。聴力の変化は1回注入法で平均5.4dB、titration法で0.02dBで、他の報告と同様、後者の方が聴力への影響が少ないとした。ただ、これらの研究はRCTでないうえ、メニエール病のめまいや聴力が変化しうることから、解釈は慎重であるべきとした。また、GMの内耳組織中の半減期が30日という実験データがあることから(10)、短期間に反復投与するよりも少量を十分な間隔で投与するかtitrationで投与する方が耳毒性を回避しやすいと考察している。

Chiaら(11)もmeta-analysisによって5つの注入経路と効果を27の研究群で比較した。Class Aのめまいのコントロールは全体で73.6%、AとBで90.2%であった。有意の聴力悪化は全体で25.1%あり、複数回の連日注入で悪化する傾向があった。また、1週1回の注入や少量注入法では聴力への影響が最小であったが、めまい抑制効果も小さかったという。Titration法ではめまいの効果は他よりも有意に高かったが、聴力への影響は他と変わりなかった。GMに対する前庭器の感受性や薬剤浸透性の個人差を考慮すると、titration法が安全かつ有効な投与方法と考えられる。工田らも27編の論文のレビューから、めまいの改善率は平均86.5%であるが、難聴の発生率の低さからtitration法を推奨している(12)。ただ、Chiaら(11)も述べるように、患者の症状、眼振所見、前庭機能などを詳細かつ経時的に追う必要があるため、医療者側への負担は比較的大きい。

勝部らは2004年から2011年の難治性メニエール病と遅発性内リンパ水腫の9例に対し、GM鼓室内注入を施行した(13)。GM10mg/ml(1回)を8例にtitration法、1例に1回注入法で施行した。titration法の注入回数は3回から10回で、3回が多く4例あった。日本めまい平衡医学会のめまい

係数を指標にした効果は、著明改善 10 例、改善 1 例で、100%の有効性であった。聴力は 1 例で悪化、1 例で改善、他は不変であった。

どの時点で注入を中止するかは重要な問題である。GM の内耳への吸収は、前述の種々の要素で左右されるので、GM の濃度と投与回数は一律に規定できない。投与中は慎重に自覚症状、聴力、前庭機能をモニターし、総合的に判定して中止の時期を決定する。温度眼振反応とめまいの効果には直接の関係はない(14)。温度刺激検査が半規管感覚細胞機能のすべてを反映しないことも要因であろう。感覚細胞障害のほか暗細胞の機能低下も GM の作用メカニズムとして知られている(9)。前庭機能が廃絶しなくても反応閾値が上昇するか、暗細胞の機能が低下すればめまいはコントロールできると考えられる。勝部らの報告でも温度刺激検査で CP であったものは有効であったが、CP がなくても C-VEMP が低下した症例は有効であった(13)。温度刺激検査での CP を必ずしも投与中止の条件にする必要はないと考えられる。前庭機能が低下する速度が遅ければ中枢代償も作用しやすく(4, 5)、Pullens らも十分な間隔をあけた少量投与法を推奨しているように(8)、少なくとも急激に前庭機能を低下させることは避けるべきと考える。なお、Stokroos ら(7)は具体的な中止の目安として、めまい症状の改善、GM 総投与量が 360mg 以上、6 か月以上の治療期間、連続した 2 周波数域での 15dB 以上の聴力低下、反対側での発症の疑い、中耳病変の発生をあげている。工田らはさらに安全を考慮して総投与量を 50mg 未満とした(12)。

以上から、難治性メニエール病に対しては、慎重に病態を評価し、十分なインフォームド・コンセント(IC)を取得した上で、titrationによる投与が適当と判断したい。

なお、以下に IC のポイントをあげる。Assimakopoulos らも同様の内容を報告している(5)。

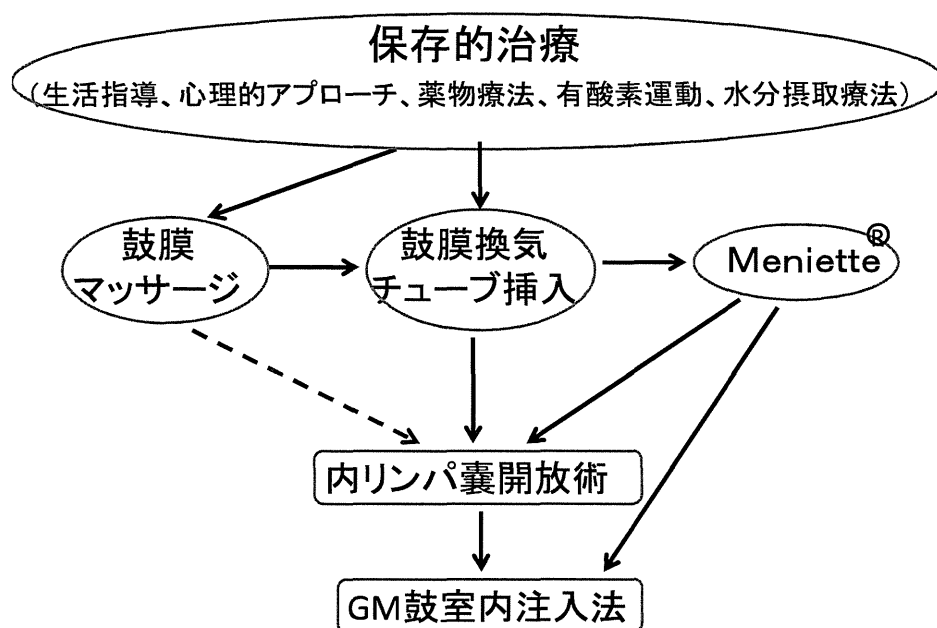
- ・めまい発作の改善が目的であること
- ・投与後の浮遊感持続の可能性
- ・聴力低下の可能性
- ・耳鳴が変化する可能性
- ・鼓膜穿孔残存の可能性
- ・平衡リハビリテーションが必要となる可能性(とくに高齢者)
- ・薬物の delayed toxicity

文献

- 1) Fowler EP: Streptomycin treatment of vertigo. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 57:239-301, 1948
- 2) Schuknecht HF: Ablation therapy in the management of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 132:1-42, 1957
- 3) Beck C, Schmidt CL: 10 years of experience with intratympanally applied streptomycin (gentamicin) in the therapy of Morbus Meniere. *Arch Otorhinolaryngol* 221: 149-152, 1978
- 4) Bauer PW, Macdonald CB, Cox LC: Intratympanic Gentamicin therapy for vertigo in nonserviceable ears. *Am J Otolaryngol* 22:111-115, 2001
- 5) Assimakopoulos D, Patrikakos G: Treatment of Meniere's disease by intratympanic gentamicin application. *J Laryngol Otol* 117:10-16, 2003
- 6) Postema RJ, Kingma CM, Wit HP et al: Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Meniere's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol* 128:876-880, 2008
- 7) Stokroos R, Kingma H: Selective vestibular ablation by intratympanic gentamicin in patients

- with unilateral active Ménière's disease: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Acta Otolaryngol* 124: 172-175, 2004
- 8) Pullens B, van Benthem PP : Intratympanic gentamicin for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* : Mar 16, 2011
 - 9) Cohen-Kerem R, Kisilevsky V, Einarson TR, et al: Intratympanic gentamicin for Menière's disease: a meta-analysis. *Laryngoscope* 114: 2085-2091, 2004
 - 10) Tran Ba Hui, Bernard P, Schacht J: Kinetics of gentamicin uptake and release in the rat. Comparison of inner ear tissues and fluids with other organs. *J Clin Invest* 77:1492-1500, 1986
 - 11) Chia SH, Gamst AC., Anderson JP, et al: Intratympanic Gentamicin therapy for Ménière's disease: A Meta-analysis. *Otol Neurotol* 25:544-552, 2004
 - 12) 工田昌矢、平川勝洋、夜陣紘治 : ゲンタマイシン鼓室内注入によるメニエール病の治療. *耳鼻臨床 補* 117 : 7-11, 2007
 - 13) 勝部泰彰、小川恭生、岡吉洋平、稲垣太郎、大塚康司、鈴木 衛 : 当科における難治性メニエール病の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究 平成 24 年度年度 総括・分担研究報告書 : 166-167, 2013
 - 14) Bodmer D, Morong S, Stewart C et al: Long-term vertigo control in patients after intratympanic gentamicin instillation for Meniere's disease. *Otol Neurotol* 28:1140-1144, 2007

まとめ (治療のアウトライン)



2. 2013年内リンパ水腫疾患疫学調査結果

將積日出夫¹⁾、渡辺行雄¹⁾、青木光広²⁾、池園哲郎³⁾、伊藤壽一⁴⁾、宇佐美真一⁵⁾、柿本章伸⁶⁾、北原 紘⁷⁾、肥塚 泉⁸⁾、鈴木 衛⁹⁾、高橋正紘¹⁰⁾、高橋克昌¹¹⁾、工田昌也¹²⁾、武田憲昭¹³⁾、土井勝美¹⁴⁾、長沼英明¹⁵⁾、山下裕司¹⁶⁾、高橋姿¹⁷⁾、奥村 仁¹⁸⁾、安村佐都紀¹⁹⁾

1)富山大、2)岐阜大、3)埼玉医大、4)京都大、5)信州大、6)東京大、7)大阪大、8)聖マリアンナ医大、9)東京医大、10)めまいメニエール病センター、11)群馬大、12)広島大、13)徳島大、14)近畿大、15)北里大、16)山口大、17)新潟大、18)厚生連佐渡総合病院耳鼻咽喉科、19)厚生連糸魚川総合病院耳鼻咽喉科

[はじめに]

難治性前庭機能異常疾患に対する実態調査としては、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が行われており、メニエール病の有病率や罹患率¹⁾⁴⁾や、メニエール病に比べ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⁵⁾が明かとされてきた。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と班員施設を対象にしたメニエール病ならびに遅発性内リンパ水腫の患者調査を行って、代表的な難治性前庭機能異常疾患における疫学的・臨床的特徴の推移を検討した。

[対象と方法]

I. 比較的受療圏が限定された地区でのメニエール病患者調査 (地区メニエール病調査)

新潟県糸魚川市と同県佐渡市の2地区を対象に地区調査を実施した。前者では、同地区内で唯一の耳鼻咽喉科開設医療機関である糸魚川総合病院、後者では同地区内で唯一の耳鼻咽喉科入院医療機関である佐渡総合病院で調査を行った。調査対象期間はいずれも平成24年12月1日から平成25年11月30日までとして、同期間に耳鼻咽喉科を受診したメニエール病確実例を診療録から全例調べた。調査項目は、性別、初診時年齢、発症時年齢の3項目とした。平成25年10月1日の人口(糸魚川市;46330人、佐渡市;61027人)から有病率と罹患率を推定した。

II. 班員施設でのメニエール病新規発症患者調査 (班員メニエール病調査)

班員施設を対象としたメニエール病患者調査では、前庭機能異常調査研究班の班員が所属する16医療機関で調査を実施した。調査期間は平成24年12月1日から平成25年11月30日までとして、新規発症して班員医療機関を受診したメニエール病確実例を調べた。調査項目は、性別、患側、初診時年齢、発症時年齢の4項目とした。

III. 班員施設での遅発性内リンパ水腫患者調査 (班員遅発性内リンパ水腫調査)

班員施設を対象とした遅発性内リンパ水腫患者調査では、II. 班員メニエール病調査と同様に16施設で調査を実施した。調査期間は平成24年12月1日から平成25年11月30日までにとり、班員医療機関を受診した遅発性内リンパ水腫例を対象とした。調査項目は、同側型では、性別、年齢、初診年、初診時年齢、診療継続期間、平均聴力レベル(高度難聴耳、良聴耳)、一側性高度難聴の原因、難聴発症時期、難聴発症からめまい発作までの期間、めまい正常、めまい程度、平均的めまい反復性、平均的めまい持続時間、めまい発症時に高度難聴耳の自覚症状の有無、めまい発症誘因、最終診時点での状況、めまい発作間隔延長に対して最も有効であった治療法の17項目とした。対側型では、同側型の項目に加えて、聴力最大変動幅、良聴耳聴力変動時のめまいの有無、聴力変動の平均回数、聴力変動幅、蝸牛症状増悪因子を22項目調査した。

[結果]

I. 地区メニエール病調査

糸魚川市調査では、平成24年12月1日から平成25年11月30日にメニエール病確実例として糸魚川総合

病院を受診した患者は 36 人であり、糸魚川市の人口から有病率は人口 10 万人対 77.7 人と算出された。平成 3 年（人口 10 万人対 17.5 人）および平成 13 年調査（人口 10 万人対 39.3 人）に比べてそれぞれ 4.4 倍および 2.0 倍であった。同一期間に新規発症したメニエール病確実例は、糸魚川市調査では 4 人であった。罹患率は人口 10 万人対 8.6 人と推定された。平成 3 年（人口 10 万人対 3.5 人）平成 13 年調査（5.6 人）に比べてそれぞれ 2.5 倍および 1.5 倍であった。一方、佐渡市調査では、平成 24 年 12 月 1 日から平成 25 年 11 月 30 日にメニエール病確実例として佐渡総合病院を受診した患者は 13 人あり、佐渡市の人口から有病率は人口 10 万人対 21.3 人と推定された。同一期間に新規発症したメニエール病確実例は 2 例であり、罹患率は人口 10 万人対 3.3 人と推定された。佐渡市内耳鼻咽喉科全体と佐渡総合病院の月外来患者数の比（40 対 18）から概算して佐渡市の有病率および罹患率はそれぞれ人口 10 万人対 47.4 人および 7.3 人と補正された。

II. 班員メニエール病調査

班員施設調査では、15 施設より回答があり、平成 25 年の新規発症メニエール病確実例は計 290 例であった。内訳は、男性 102 人（35.2%）、女性 188 人（64.8%）であり、平成 13 年～19 年調査、平成 23 年と同様に女性優位であり、昭和 50 年～51 年調査と異なっていた（ $p<0.01$ ）。一側例は 250 人、両側化例は 38 人であり、両側化率は全体の 13.1%で、平成 13 年からの過去数回の調査と同様であり、昭和 50 年～51 年調査より有意に高かった（ $p<0.05$ ）。発症年齢のピークは、40 才台～50 才台に分布を示していた。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。高齢新規発症患者の割合は、平成 13 年～19 年では 26.3%、平成 20 年～22 年では 23.6%で今回と同様 20～30%を示しており、いずれも昭和 50～51 年調査の 7.3%を大きく上回っていた（ $p<0.01$ ）。

III. 班員遅発性内リンパ水腫調査

15 施設から回答があり、平成 24 年に班員施設を新たに受診した遅発性内リンパ水腫患者は全体で 69 例であった。内訳は、同側型 36 人（52.2%）、対側型 33 人（47.8%）で、めまいのない対側型は 10 人（14.5%）であった。性別では、男性 29 人（42.0%）、女性 40 人（58.0%）であり、女性優位であった。高度難聴の原因は、原因不明の若年性一側聾 19 人、突発性難聴 14 人、ムンプス難聴 12 例の順であった。高度難聴の原因については、調査用紙の回答で記載なしや不明例と記載不備が 13 例あり、それらを除くと高度難聴の原因は、原因不明の若年性一側聾 33.9%、突発性難聴 25.0%、ムンプス難聴 21.4%であった。今回の調査結果では、平成 10～19 年に比べて若年性一側聾の割合が有意に低かった（ $p<0.01$ ）。

[考察]

今回、地区メニエール病調査ではメニエール病確実例の有病率、罹患率、発症年齢、性差の推移について検討を行った。糸魚川市調査で有病率および罹患率はそれぞれ人口 10 万人対 77.7 人および 8.6 人と推定された。糸魚川市の調査では、有病率で平成 2 年に人口 10 万人対 19.1 人であったものが、平成 14 年より人口 10 万人対 40 人を超えた。今回の調査でも人口 10 万人対 70 人を上回り、徐々に米国の調査³⁾（人口 10 万人対 218.2 人）に近づいていく傾向を示した。一方、罹患率は、平成 8 年の人口 10 万人対 1.8 人から平成 22 年の 18.5 人まで年ごとに変化が見られ、本年の調査結果では人口 10 万人対 8.6 人であった。佐渡市調査では、有病率および罹患率はそれぞれ人口 10 万人対 47.4 人および 7.3 人と推定された。いずれの地区調査で認められた有病率や罹患率の変化の推移を観察するために、今後とも比較的受療圏の限定した特定地区での調査を継続していく必要があると考えられる。

班員メニエール病調査では、新規発症患者では、①女性患者は全体の約 6 割、②両側化率は全体の 1 割強、③高齢者は 3 割超、という特徴を持っていた。これらの結果は、昭和 50～51 年の班研究調査結果⁷⁾と異なり、平成 13 年以降の過去の調査結果と類似していた。したがって近時の本邦のメニエール病の疫学的特徴は、女性患者優位性、高齢新規発症患者割合増加があるのではないかと考えられた。

班員遅発性内リンパ水腫調査では、メニエール病に比較して症例数の少ない遅発性内リンパ水腫の疫学

的・臨床的特徴を検討した。同側型と対側型の頻度はほぼ同等であり、平成10年～19年、平成20年～22年の班員施設調査と類似した調査結果を示した。女性患者の割合は全体の約6割であり、過去の調査同様に女性患者有意であった。先行する高度難聴を検討すると、過去の調査と同様に、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り、若年性一側聾は34%、突発性難聴は25%、ムンプスは21%であった。但し、若年性一側聾については、平成10年～19年および平成20年～22年の調査結果と比べて低下していた。先行する高度難聴の過半数が若年性一側聾、突発性難聴、ムンプスの三大原因であるという遅発性内リンパ水腫の特徴については推移を引き続き検討する必要があると思われた。

[結論]

新潟県糸魚川市の調査より平成25年のメニエール病確実例の有病率および罹患率はそれぞれ人口10万人対77.0人および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（平成25年8月1日現在（確定値）⁸⁾より計算）された。今後とも疫学的研究を継続することで、本邦メニエール病の特徴における推移を明確化していく必要がある。

[参考文献]

- 1) 中江公裕、新田裕史、服部芳明、他：メニエール病の有病率。耳鼻臨床 73：増2：1023-1029, 1980.
- 2) 橋本 勉、笠松隆洋、北浦清剛、他：メニエール病全国調査の解析－第1次調査、第2次調査からの患者数の推計と性、年齢別分布－。Equilibrium Res Suppl 5: 22-25, 1989.
- 3) Watanabe Y, Mizukoshi K, Shojaku H et al: Epidemiological and clinical characteristics of Meniere's disease in Japan. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 519:206-210, 1995.
- 4) Shojaku H, Watanabe Y: The prevalence of definite cases of Meniere's disease in the Hida and Nishikubiki districts of central Japan. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 528:94-96, 1997.
- 5) Shojaku H, Watanabe Y, Takeda N, et al.: Clinical characteristics of delayed endolymphatic hydrops in Japan: a nation-wide survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan. Acta Otolaryngol (Stockh), 130:1135-1140, 2010
- 6) Wladislavosky-Waserman P, Facer GW, Mokri B, et al.: Meniere's disease: a 30-year epidemiologic and clinical study in Rochester, Mn, 1951-1980. Laryngoscope 94:1098-1102, 1984.
- 7) 水越鉄理、猪初男、石川和光 他：厚生省特定疾患メニエール病調査研究班によるメニエール病の疫学調査と症状調査 耳鼻臨床 70：1669-1686, 1977.
- 8) 人口推計－平成25年1月報－（平成24年8月1日現在（確定値））総務省統計局
<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/index.htm>

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

柿本章伸, 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)

[はじめに]

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¹⁾。腎臓と同様、内耳液の恒常性維持に抗利尿ホルモン(バズプレッシン; 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²⁾。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。

[対象と方法]

白色モルモット(300~350g)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(図1)。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。組織学的検討群と血液学的検討群におけるOPC-41061、生理食塩水の投与方法を図2に示す。

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。

[結果]

図3に各群における中央階の面積増加率を示す。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。

図4には、各群における球形嚢の前庭に占める面積比を示す。球形嚢においても蝸牛中央階と同様の傾向を認めた。

図5には、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について、血漿抗利尿ホルモン値と血漿浸透圧の平均値と標準偏差を示す。各群間に有意の差を認めなかった。

[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。

[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。

[参考文献]

1. Nishioka R, Takeda T, Kakigi A, Okada T, Takebayashi S, Taguchi D, Nishimura M, Hyodo M. Expression of aquaporins and vasopressin type 2 receptor in the stria vascularis of the cochlea. *Hear Res.* 2010 Feb;260(1-2):11-9.
2. Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Okada T, Nishioka R, Taguchi D, Nishimura M, Nakatani H. Hormonal aspects of Ménière's disease on the basis of clinical and experimental studies. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2010;71 Suppl 1:1-9.

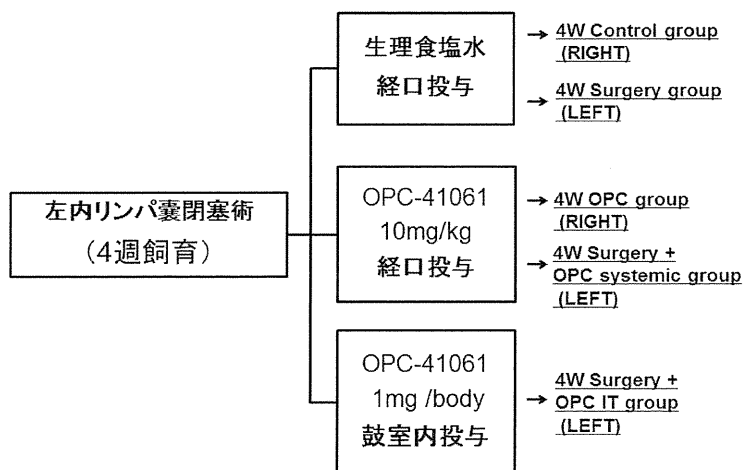


図1 組織学的検討を行った群

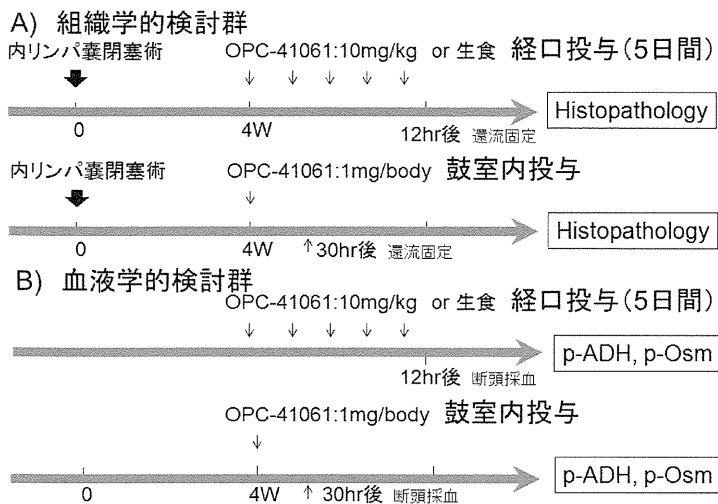


図2 組織学的検討群と血液学的検討群におけるOPC-41061、生理食塩水の投与方法

蝸牛中央階における面積増加率)

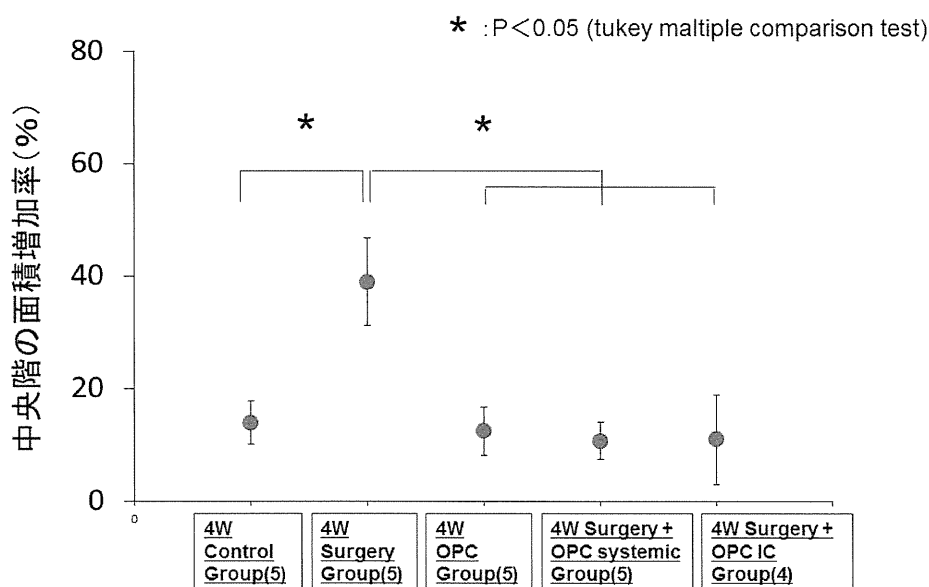


図3 各群における蝸牛中央階の面積増加率

球形嚢の前庭に占める面積比

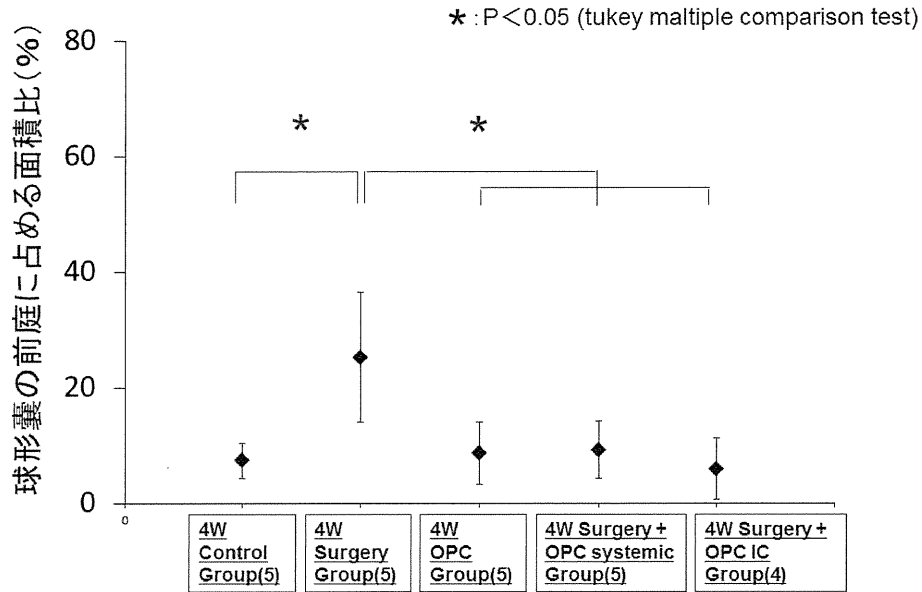


図4 各群における球形嚢の前庭に占める面積比

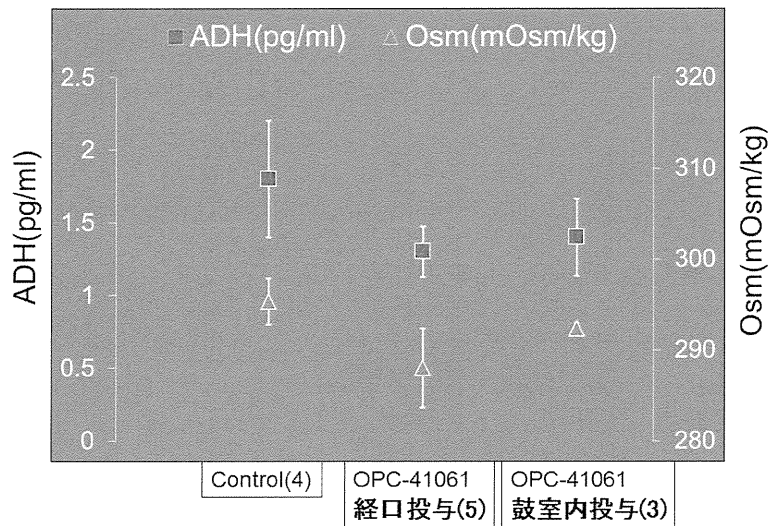


図5 コントロール群、OPC-41061を10mg/kg経口投与群、OPC-41061を1mg/body鼓室内局所投与群における血漿抗利尿ホルモン値と血漿浸透圧

4. バズ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

工田昌也、片桐佳明、平川勝洋（広島大）

[はじめに]

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

[研究方法]

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 μ g/kgを1日1回、14日間連日皮下投与、group 2はVP50 μ g/kgを1日1回、8週間連日皮下投与、group 3はVP50 μ g/kgを1日1回、14日間連日皮下投与、その後8週まで飼育し、group 4はVP50 μ g/kgを1日1回、8週間連日皮下投与その後16週まで飼育した。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[®]）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エピネフリンを経鼓膜的に鼓室内投与し、行動観察を行うとともにエピネフリン投与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。

[結果]

group 1：バズプレッシン14日間皮下投与

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発現を認めた。前庭器では卵形囊、球形囊、半規管では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ており、上皮細胞の丈は低くなり、LISは縮小していた。

group 2：バズプレッシン8週間皮下投与

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た。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、蝸牛神経節細胞数の減少が認められた（図1）。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大きくなり、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（図1）。

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(図2)。また、内リンパ嚢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 週間投与動物にエピネフリンを投与した場合、投与後 5 分くらいよりエピネフリン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 分位より薬剤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。

[考察]

我々はメニエール病モデル動物の作成において、内リンパの分泌過剰を起こす方法にVPを用いているが、VPは単独でも内リンパ水腫を形成し、実際のメニエール病の患者でも血中VP濃度が上昇していることは良く知られている。しかしながらVPにより形成された内リンパ水腫は比較的小さく、内リンパ嚢閉塞モデルで認められるような高度の内リンパ水腫は形成されなかった⁷⁾。この理由を明らかにするために、今回、VPの投与期間を延長したモデルを作成した。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¹⁾、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。さらに、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。また、このモデル動物ではエピネフリンの投与により、可逆的な平衡機能異常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製でき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、VP8週間投与では内リンパ水腫は改善するものの、感覚細胞の変性や蝸牛神経節細胞の減少は回復しないことから、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、実際の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、すなわちメニエール病発症後の早期治療がが何より重要であることが示唆された。

[参考文献]

1. Kimura RS, Schuknecht H. Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after the obliteration of the endolymphatic sac. *Pract Otorhinolaryngol* 1965; 27: 343-54.
2. Kimura RS. Animal models of endolymphatic hydrops. *Am J Otolaryngol* 1982; 3: 447-51.
3. Gates GA: Meniere's Disease review 2005. *J AM Acad Audiol* 2006; 17:16-26.
4. Takeda T, Takeda S, Kitano H, Okada T, Kakigi A. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration of vasopressin. *Hear Res* 2000; 140: 1-6.
5. Tomiyama S. Development of endolymphatic hydrops following immune response in the endolymphatic sac of the guinea pig. *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 1145-8.
6. Takumida M, Akagi N, Anniko M. A new animal model for Meniere's disease. *Acta otolaryngol* 2008; 128: 263-271.
7. 工田昌也、平川勝洋. 新しいメニエール病モデル動物の開発. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究 平成 21 年度総括分担研究報告書 2010:81-83.

図1 : VP8 週間連日投与



図2 : VP8 週間連続投与後8週



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

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) 北里大学医学部耳鼻咽喉科学

[はじめに]

これまで我々は、AVP (Arg-Vasopressin) の過剰投与動物モデルで聴力が低下すること、血管条中間細胞に細胞内浮腫と考えられる液胞が形成されること¹⁾、それは24h脱水の前負荷で増大し²⁾、V2R拮抗薬の前投与で抑制されること³⁾などを報告した。今回我々は、同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ことを試みた。

[方法]

以下の各群は100-200g Wistar 系ラット6匹(12耳)、合計30匹を使用した。コントロール群: AVPの投与量と同量の生理食塩水を投与、単純にAVPを投与したAVP群: Arg-Vasopressin Daiichi-sankyo, 0.02units/g、またAVPの効果を増強させるためにAVPを投与する前に脱水負荷を行った脱水後AVP群: 24hの飲水制限(脱水)後同量のAVP、V2Rの機能を抑制するためにその拮抗薬をAVPの前に投与するV2R拮抗薬群: V2R拮抗薬(OPC-31260 大塚製薬、100mg/kg)を経口投与し1h後に同量のAVP、V2aRの機能を抑制するためにその拮抗薬をAVPの前に投与するV1aR拮抗薬群: V1aR拮抗薬(OPC-21268 大塚製薬、100mg/kg)を経口投与し1h後に同量のAVP、をそれぞれ腹腔内に投与、その1h後に断頭し側頭骨を採取した。2.5%グルタールアルデヒドを注入する蝸牛還流固定と浸透固定の後、型どおりの方法で超薄切片を作製し電子顕微鏡下(2000X)に観察した。観察面は蝸牛軸を含む平面とし、検討部位は、第2回転の鼓室側の血管条とした。血管条全体を分割して撮影し、各画像をソフトウェア上で統合、血管条全体を1つの画像にした。その画像を用いて各毛細血管内腔面積と内在する赤血球の占有面積をそれぞれ測定し、その比(赤血球占有面積/毛細血管内腔面積)を以下の各群間で比較した。まず、AVP群は、コントロール群に対して同比が変化するかを検討した。その結果を踏まえ、次に、コントロール群と脱水後AVP群、AVP群とV2R拮抗薬群、そしてAVP群をV1aR拮抗薬群の各群間でそれぞれ同比を比較した。ただしラットの赤血球の大きさを考慮し、内腔面積が $20\mu\text{m}^2$ 以上の毛細血管で検討した。

[結果]

コントロール群、AVP群、脱水後AVP群、V2R拮抗薬群、V1aR拮抗薬群の各群の同比はそれぞれ 0.58 ± 0.061 (S.E.)、 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AVP群、コントロール群と脱水後AVP群、AVP群とV2R拮抗薬群、AVP群をV1aR拮抗薬群の各群間でそれぞれ同比を比較し、図1-4に示す。コントロール群と脱水後AVP群、AVP群とV2R拮抗薬群間で有意な差を認めた。

[考察]

毛細血管内腔は、内在する赤血球がその内腔を隙間なく埋め尽くす所見から、全く赤血球が存在しないものまで種々見られる。前者ではおそらく赤血球の連鎖形成に近い状態が想定され、血流速度が低下し血管条組織への酸素の拡散が低下している可能性が示唆される。

今回の検討で脱水負荷後のAVPの投与で同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。

[結語]

脱水環境下での AVP の過剰分泌は、血管条毛細血管に連戦形成を想定させる赤血球集合が発生する可能性が示唆された。実験的動物モデルでのこの形態学的所見は、血管条の循環を低下させるものと考えられる。また V1aR 拮抗薬はこの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。

[参考文献]

1) 長沼英明、河原克雅、徳増厚二、他：Vasopressin 投与後の血管条形態の変化。厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究 平成 20 年度 総括・分担研究報告書 2008/3; p71-73

2) 長沼英明、河原克雅、徳増厚二、他：実験的 Arg-Vasopressin 投与動物モデルにおける蝸牛血管条の形態変化-Vasopressin V2-receptor 拮抗薬の影響、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書 2011/3; p77-80

3) 長沼英明、河原克雅、徳増厚二、落合敦、加納孝一、中川貴仁、細野浩史、岡本牧人：メニエール病に対する水分摂取療法 (Hydration Therapy)、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究 平成 24 年度 総括・分担研究報告書 2013/3; p130-134.

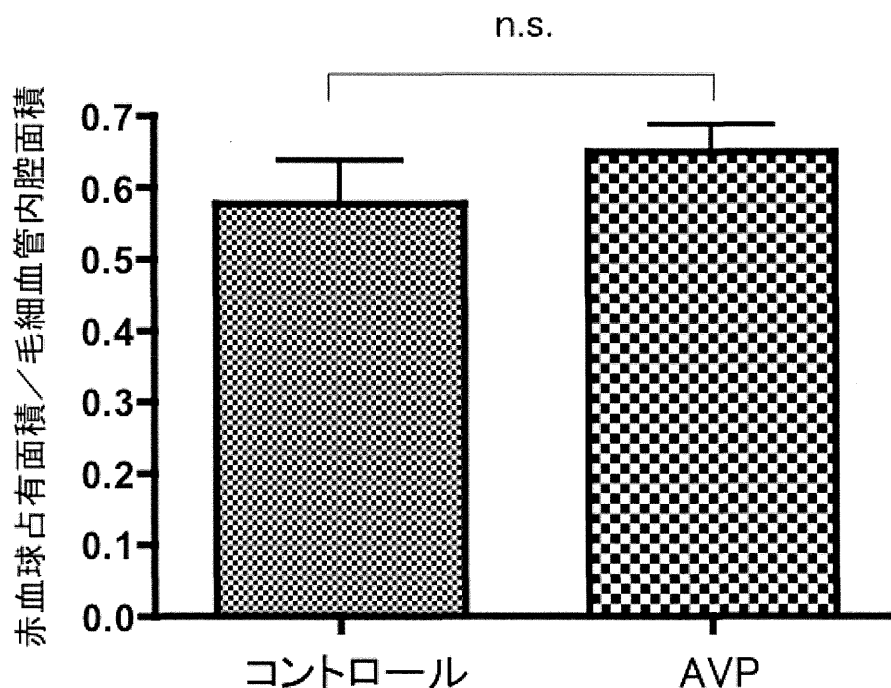


図 1 : コントロール群と AVP 群間の赤血球占有面積 / 毛細血管内腔面積比の比較

ns : $p > 0.05$, Mann-Whitney U test、Bar は S.E.

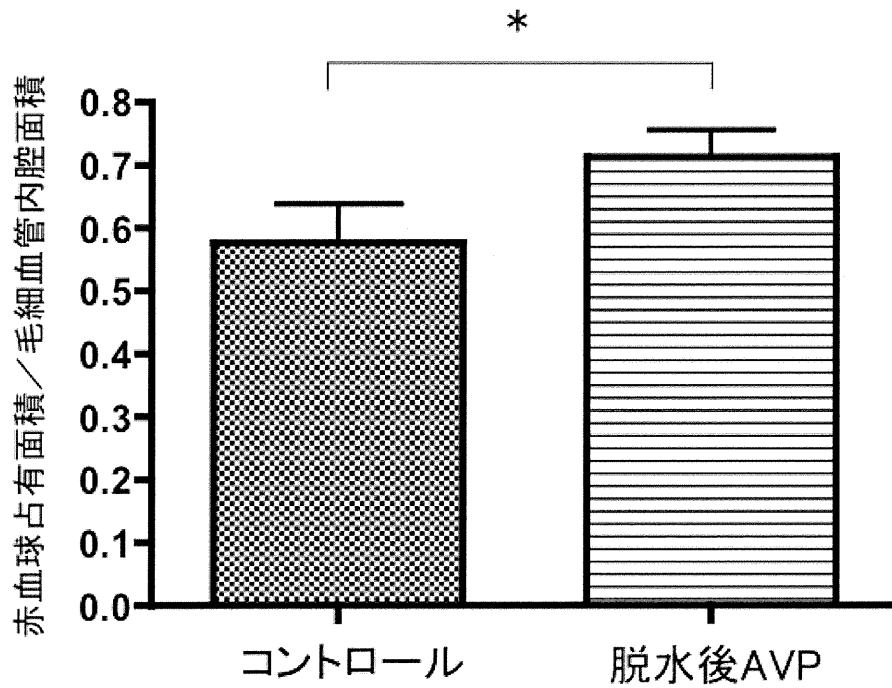


図2：コントロール群と脱水後AVP群間の赤血球占有面積／毛細血管内腔面積比の比較
 *： $p < 0.05$, Mann-Whitney U test、BarはS.E.

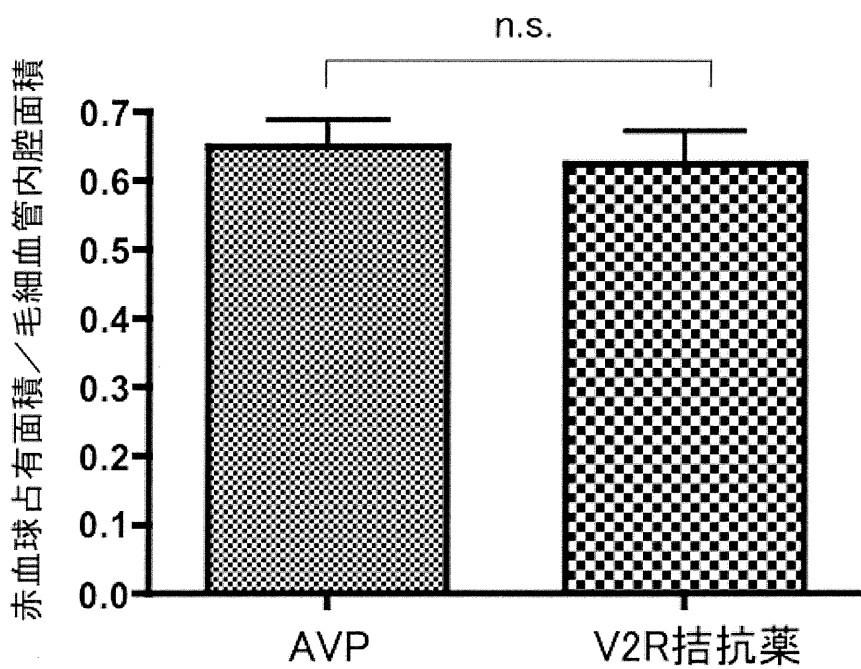


図3：AVP群とV2R拮抗薬群間の赤血球占有面積／毛細血管内腔面積比の比較
 ns： $p > 0.05$, Mann-Whitney U test、BarはS.E.

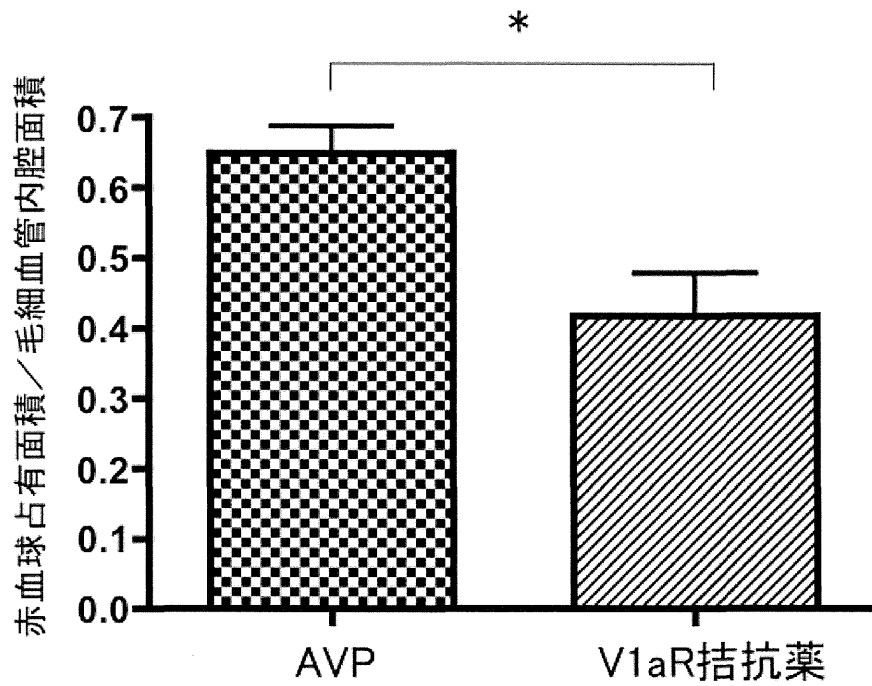


図4：AVP群とV1aR拮抗薬群間の赤血球占有面積／毛細血管内腔面積比の比較

*：p < 0.05, Mann-Whitney U test、BarはS.E.

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～

塚田景大、福岡久邦、宮川麻衣子、工 穰、宇佐美真一（信州大）

[はじめに]

先天性難聴の少なくとも 50%は遺伝子の関与によるものと推測されており (Morton, 1991)、ここ数年で多くの遺伝子変異が報告されている。臨床的にも難聴に関する正確な診断、治療法の選択、予後の推測、合併症の予測、さらには予防や遺伝カウンセリングといったものに関して重要な情報提供をしてくれるようになってきた。一方、多くの難聴の原因遺伝子は末梢前庭器でも発現しているが、前庭機能について詳細に評価した報告は少ない、そのため遺伝性難聴患者の前庭機能について検討を行うことは病態を理解する上でも、また、患者に情報提供を行う際にも非常に重要と考えられる。今回われわれは、遺伝性難聴の原因として最も多いとされる *GJB2* 遺伝子変異による難聴症例における前庭機能について検討を行ったので報告する。

[対象と方法]

GJB2 遺伝子変異が原因である難聴患者 24 例 (5～60 歳、平均 16.8 歳) について温度眼振検査および cVEMP にて前庭機能を評価した。

また、一側性感音難聴患者 70 例 (5～27 歳平均 10.4 歳) の健側耳を正常コントロールとして温度眼振検査および cVEMP の結果の比較を行った。

[結果]

各症例の前庭機能の結果および聴力の程度について表 1 に示す。

半規管機能

温度眼振検査を施行した 23 例中 21 例 (91.3%) は温度眼振検査上正常反応を示し、半規管機能に異常を示す症例はわずかであった。*GJB2* 遺伝子変異症例 (46 耳) の温度眼振検査における最大緩徐相速度は中央値 31.9deg/s であり、正常コントロール (最大緩徐相速度: 中央値 40deg/s) と比較しても統計学的な有意差は認めなかった ($p=0.078$, Mann-Whitney U test)。 (図 1)

球形囊機能

人工内耳を施行後は、人工内耳による影響を受ける可能性があるため、人工内耳手術耳を除外した 36 耳、21 症例について cVEMP を検討した。図 2 に症例と正常コントロールの比較を図示する。*GJB2* 変異症例の補正振幅値は 0.0285ms^{-1} であり、正常コントロール (補正振幅値: 中央値 0.072) と比較し有意な振幅の低下を認め ($p<0.001$, Mann-Whitney U test)、21 例中 17 例 (80.1%) は両耳もしくは一側耳の補正振幅値が 0.033 (正常コントロール群の 5%タイル値) を下回っていた。

聴力との相関

聴力と温度眼振検査もしくは cVEMP の相関について検討を行った結果 (図 3, 4)、温度眼振検査 ($R=-0.2$, ピアソン相関係数)、cVEMP ($R=-0.1$, ピアソン相関係数) とともに明らかな聴力の程度と前庭機能の結果に相関関係を認めなかった。

[考察]

GJB2 遺伝子はコネキシン 26 (Cx26) というギャップジャンクションを形成する膜貫通型蛋白であり (Bruzzone et al., 1996)、内耳では蝸牛のみならず前庭末梢器の支持細胞や結合織に広く分布し (Kikuchi et al., 1994)、カリウムイオンリサイクリングや細胞間伝達を行うことで内耳の恒常性の維持に役立っている。 (Kikuchi et al., 1995)。*GJB2* 遺伝子の発現は蝸牛のみならず末梢前庭器にも広く豊富に発現しているにも関わらず、*GJB2* 遺伝子変異による難聴患者の前庭機能についての報告はわずかである。

今回の検討では、23 例中 21 例 (91.3%) に温度眼振検査で正常反応を示す一方で、21 例中 17 例 (80.1%)

で cVEMP の無反応もしくは反応低下を認めた。この結果から、*GJB2* 遺伝子変異症例においては、半規管機能は正常だが、球形囊の機能障害がある可能性が示唆された。過去の報告でも Kasai らは 5 例中 3 例 (60%)、Todt らは 7 例中 3 例 (71.4%) に cVEMP の異常を認めたことを報告しており、本研究も同様な傾向を認めた (Todt et al., 2005, Kasai et al., 2010)。また、*GJB2* 遺伝子変異症例の側頭骨解剖の報告 (Jun et al., 2000) でも蝸牛および球形囊の変性を認めるとされており、本研究における球形囊障害を支持する所見と考えられる。

GJB2 遺伝子変異症例の正常な半規管機能と球形囊障害の理由として、過去の報告では Cx26 と共にギャップジャンクションを形成するコネクシン 30 (Cx30) のノックアウトマウスにおける前庭の検討では、卵形囊と半規管膨大部の前庭有毛細胞は生存するが、球形囊の有毛細胞は障害されるとされており (Qu et al., 2007)、同様な現象が Cx26 でも起こると推察すると、Cx26 は卵形囊と半規管膨大部の有毛細胞の生存には必ずしも必要とせず、Cx26 の機能障害を Cx30 や Cx29、Cx40 など内耳に発現する他のコネクシン (Ahmad et al., 2003) が半規管や卵形囊の機能の維持を代償している可能性が考えられる。また、蝸牛と前庭の蝸牛内電位 (endocochlear potential, EP) は異なるとされており (Wangemann, 1995)、半規管や卵形囊は蝸牛ほど細胞間伝達機能を必要としない可能性がある。一方で、球形囊は半規管膨大部や卵形囊と異なり Cx26 が分布しカリウムイオンの代謝にも影響する暗細胞が存在しないとされている (Kimura, 1969, Masuda et al., 2001)。そのため、球形囊の内リンパ組成は球形囊や半規管と異なり蝸牛からの影響 (濃度勾配や拡散など) を直接受けていると考えられる。従って、蝸牛内のカリウムイオンリサイクルに障害を引き起こす *GJB2* 遺伝子変異症例は、蝸牛同様に球形囊の内リンパ組成の変化を来とし、球形囊障害を起こしている可能性があると考えられる。

GJB2 遺伝子変異症例においては難聴の遺伝子型によって難聴の程度 (表現型) に傾向性があることがよく知られている (Tsukada et al., 2010)。今回の検討では日本人に頻度が多く、高度難聴を示す傾向にある 235delC を持つ遺伝子型が多かったため、聴力と各前庭機能の結果に明らかな相関は認めなかった。今後、様々な遺伝子型で前庭機能を評価し、*GJB2* 遺伝子変異症例の前庭機能における遺伝子型と表現型 (前庭機能) の関連について今後検討を行う必要があると考える。

今回の検討では、めまいの自覚症状を訴えた症例は認めなかった。過去の検討でも *GJB2* 遺伝子変異症例のうちめまいを訴えたのはわずか 75 例中 3 例 (4%) であり (Tsukada et al., 2010), cVEMP で異常があるにも関わらずめまい症状に乏しい傾向にあった。この理由として、慢性の球形囊障害がどのような症状を来すかは未だに不明であるが、難聴同様先天的に前庭機能が障害されているため中枢代償が働いている可能性が考えられる。

[結論]

GJB2 遺伝子変異症例においては、球形囊の障害を来しやすい可能性が示唆された。これらの症例においては、球形囊障害は代償されており、これによる QOL の低下はわずかであると考えられる。本研究により *GJB2* 遺伝子変異による難聴患者もしくはその家族への遺伝カウンセリングに際し難聴のみならず前庭機能についての有益な情報を提供することができると考えられる。

[参考文献]

Morton, N. E: Genetic epidemiology of hearing impairment. Ann. N Y Acad Sci 1991; 630:16-31.

Bruzzone R, White TW, Paul DL: Connections with connexins: the molecular basis of direct intercellular signaling. Eur J Biochem 1996;238:1-27.

Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, Adams JC: Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis. Anat Embryol (Berl) 1995;191:101-118.