

重要であると考えられた。鼓膜換気チューブ留置術は難治性メニエール病のめまい抑制に有効であった。
②メニエール病難治例に対する中耳加圧療法の有用性を検討した。2種類の加圧治療器（鼓膜マッサージ機と Meniett[®]）はいずれもめまい制御に有効で、その治療効果は同等であった。

③難治性メニエール病に対しデキサメサゾン（DEX）及びGM鼓室内注入療法を施行した。DEXでは66.7%、GMでは85.7%でめまい発作が抑制効果された。GM鼓室内注入療法は、聴力の悪化を認める症例もあるが、めまい発作の改善に有効と考えられた。治療アルゴリズムとしては、まず低侵襲のDEX鼓室内注入療法を行い、無効例に対しGM鼓室内注入療法を行うことが望ましいと考えた。

難治性のメニエール病（7例）にGM鼓室内注入療法を施行し、治療前後の聴力経過、めまい・ふらつきを調査した。Shot gun法施行後、4症例（57%）で高音域を中心に聴力低下をきたした。難治性メニエール病9例にtitration法でGM鼓室内注入を施行し、全例に有効で聴力低下は1例にみられた。titration法が安全に施行できる方法と考えた。

④平衡リハビリテーションの成果を重心動揺検査と自覚症状評価表・日常生活動作評価表を用いて評価した。閉眼時の重心動揺軌跡距離は退院時、退院1, 2か月後と経時的に減少したが、3か月後にはむしろ増加した。一方、自覚的評価法のスコアは退院後、経時的に減少した。

3) メニエール病難治例の治療指針の作成（鈴木）

保存的治療に抵抗するメニエール病に行う、鼓膜換気チューブ挿入、中耳加圧療法、内リンパ嚢手術、GM鼓室内注入療法などの適応や方法についての指針をまとめた。

5. メニエール病の難治化に関する研究（北原、將積、高橋^克）

1) 難治化予防対策

①難治性メニエール病207例の精神状態、すなわちCornell Medical Index(CMI)およびSelf-rating Depression Scale(SDS)の回答に影響を与える因子を、多変量解析を用いて検討した。罹病期間と後発耳聴力レベルのみ、それぞれが独立して有意な相関を示した。発症早期から最善の保存的治療によって速やかに治癒に導くことが重要である。

②難治性メニエール病237例を、対側耳に無症候性内リンパ水腫が存在するか否かに群分けし、内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術後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、対側に無症候性内リンパ水腫を有する一側メニエール病の両側移行を抑制した。

2) 難治例対応策

①難治性メニエール病220例に行った内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術により、めまい発作完全抑制および聴力温存という点で、術後13年にわたり良好な成績が得られた。最近では、術後再発・再手術例を中心に、後鼓室開放・蝸牛窓ステロイド留置を加えた外科治療を検討している。

②難治性メニエール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、聴力温存率2年成績は対照群に比べて良好であった。

3) メニエール病とストレスの研究

メニエール病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、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年は、対照群に比して3群とも有意に良好であった。治療前後の血中抗利尿ホルモン値は3群とも有意に減少した。血中抗利尿ホルモン値を減少させ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。

6. メニエール病の重症度判定に関する研究（渡辺）

メニエール病・遅発性内リンパ水腫のめまい重症度について、発作頻度から計数的に評価する一方法を提案した。また、従来からのめまい係数に加えて、発作終息を取り入れたメニエール病の治療効果判定法を考案した。

7. 難治性前庭障害の病態と治療に関する研究（池園、伊藤、北原、將積、鈴木、高橋^克、武田、土井、山下、青木、高橋^正、長沼）

1) 基礎的研究

① マウスiPS細胞による内耳再生に関する研究

iPS細胞を用いて内耳有毛細胞の再生を試みた。上皮系へ分化させたマウスiPS細胞とマウス前庭組織との共培養を行ったところ、間葉組織の存在下ではiPS細胞から有毛細胞様細胞への分化誘導が可能であった。哺乳類の内耳組織にも分化誘導因子が含まれていることが判明した。

② ヒトiPS細胞を用いた前庭障害治療に関する研究

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)を共培養した。有毛細胞とのシナプス様構造と一部で神経細胞としての機能を確認できた。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考えられた。

③TRPV遺伝子ファミリーの研究

侵害受容体であるTRPV1がらせん神経節や前庭神経節に発現していることを確認し、Caイメージングにて分子機能を有することを証明した。また、内耳が侵害刺激を受けた際に、神経栄養因子BDNFによってTRPV1の分子発現が誘導される可能性を証明した。

④脳循環不全と平衡覚の研究

脳循環不全が脳幹・小脳のニューロンに及ぼす影響と視覚の錯乱による自覚的垂直位の偏倚、身体的ストレス（疲労）のメニエール病発作への関与について検討した。虚血下で、小脳の自発性興奮性シナプス後電流頻度が増加し、内側前庭神経核では自発発火が低下した。虚血を解除するとすみやかに定常状態に戻った。めまい患者では、周辺視野に誤った垂直情報を提示すると自覚的垂直位が偏倚する傾向があり、視覚情報が錯乱していると予測された。精神的ストレスのないメニエール病患者では、身体的ストレスの蓄積を示す唾液中ヘルペスウイルス DNA が高率に検出された。

⑤クプラの変化に関する研究

膜迷路障害動物モデルで半規管感覚細胞の機能とクプラの変化とを対比した。半規管機能が正常でもクプラが障害されることがあり、この病態が難治性めまいの原因となることが考えられた。末梢循環障害による前庭障害モデルで、半規管感覚細胞の障害は速やかに起こり、ついでクプラが変化することが判明した。

⑥VEMPの基礎的研究

骨導刺激により眼窩周囲で記録される前庭誘発筋電位（VEMP）を無麻酔サルモネラの眼窩下方で記録した。短潜時二相性誘発反応はヒトの ocular VEMP（oVEMP）と類似した反応であり、oVEMPの神経機構解明の動物モデルとして期待される。

⑦外リンパ瘻の研究

外リンパ瘻の診断基準を見直し、めまいを主訴とする外リンパ瘻症例の存在を証明した。外リンパ瘻によるめまい症状は内耳窓閉鎖術によって著明に改善した。

⑧眼球運動解析システムの開発

眼球運動解析システムを用いて、眼振表記の振幅・頻度の模擬眼振によるクライテリアの検証を試みた。暫定クライテリアでは振幅7度の眼振は大打性であったが、模擬眼振では中打性であった。また暫定クライテリアでは頻度3（打/秒）以上を頻打性としていたが、頻度が3（打/秒）より小さい眼振も頻打性に含まれるという印象であった。VOGを行う眼振データベースシステムを開発した。眼振の定量的解析と円滑な眼振所見のファイルができ、VOGでETTの定量的評価ができる可能性が示唆された。

⑨眼振ベクトル解析の研究

末梢前庭障害においては眼振緩徐相と急速相のベクトル角度差は180度周辺に分布したのに対し、非末梢性症例においては、角度は180度から大きく離れていた。緩徐相と急速相のベクトルの角度関係を検討することが末梢性と非末梢性疾患を鑑別する一助になると考えられた。

⑩vHITの臨床応用に関する研究

海外で急速に普及しつつある半規管機能検査機器 video Head Impulse Test（vHIT）を導入し、アジア人においてもこの機器が有効に活用されうることを示した。

⑪Square Drawing Testのコンピュータ化に関する研究

Square Drawing Test (SDT) を、コンピュータを用いて記録および解析し、各種パラメータの正常範囲を推定した。パラメータは、全辺長、各辺長、距離、離開度、偏倚に加え、筆記速度、頂点における角度、および辺の蛇行度である。各種めまい症例に適応し、疾患名及び正常範囲から逸脱したパラメータについて検討した。

⑫OVEMPの診断的有用性に関する研究

OVEMPを一側性内耳障害例に施行した。OVEMPは主として卵形囊神経機能を反映し、突発性難聴の聴力予後の指標となりうることを示された。

⑬動的体平衡調節に関する高次機能の研究

直立姿勢保持に関わる高次機能を近赤外線分光法（NIRS）で検討した。視覚や体性感覚入力に対応した体平衡調節のため前庭覚関連大脳皮質が広範囲に賦活化された。

⑭全身要因と難治性前庭障害の治療の研究

前庭障害例のうちVEMP両側反応不良群では起立1分後における拡張期血圧の有意な低下がみられた。また、収縮期血圧は、正常群では起立後に上昇したのに対し、VEMP両側反応不良群では変化がなかった。前庭障害症例の立ちくらみ様症状は前庭血管系反射の低下による可能性が考えられた。低音障害型感音難聴の中に、急性に、あるいは徐々に聴力が悪化する症例があった。糖尿病、慢性関節リウマチ、高血圧などの基礎疾患が内耳循環障害を悪化させ、高度に聴力が低下する可能性が考えられた。内耳自己免

疫病の難治性めまい例に GM 内耳内投与を施行し、めまいが抑制されたが再発した。ステロイドの全身投与でコントロールでき、維持療法施行中である。保存的治療に抵抗した上半規管裂隙症候群例に対して手術を行い有効であった。下船病は 20 歳から 40 歳代の女性が多く、落下・転倒・頸部打撲の既往歴が半数に見られた。33 名中 4 名が脳脊髄液減少症と判明し、blood patch で軽快した。重症例、罹病長期例では脳脊髄液減少症の有無の精査が不可欠である。

8. 良性発作性頭位めまい症 (BPPV) の診断と治療に関する研究 (鈴木、武田、土井、高橋^正、長沼)

①クプラ結石症において、どのような種類の刺激がクプラから耳石塊を遊離させるのに効果的かを動物モデルで検索した。その結果、機械的振動がクプラから耳石塊を遊離させるのに最も有効で、理学療法に適用できると考えた。BPPV の経過中に眼振が消失したり再現したりすることがあるが、これはクリスタ結石症による可能性が示された。

②BPPV 患者の 30%以上に耳症状の訴えが見られた。多くはめまいの消長とともに変化し、頭位変化で性状が変化し、生活改善と運動で軽快・消失した。

③外側半規管型半規管結石症では Lempert 法群の方が薬物療法群に較べて症状改善日数が有意に短かった。外側半規管型クプラ結石症の症状改善日数は他のタイプに較べて有意に長かった。高齢者と女性で再発回数が増加した。難治例群では高齢者と感音難聴の割合が有意に高かった。

9. 難治性前庭疾患の遺伝子バンクプロジェクト (宇佐美)

全国の施設からメニエール病患者遺伝子を収集し、遺伝子バンクとして管理・保管するプロジェクトを開始した。メニエール病患者約 180 名を対象に、メニエール病関連遺伝子に相関解析を行った。1 次解析では、5 個の SNPs においてメニエール病患者群とコントロール群との間に有為差を認めた。GJB2 遺伝性難聴例では CVEMP の異常が多かった。

研究分担者

池園哲郎	埼玉医科大学	教授
伊藤壽一	京都大学	教授
柿本章伸	東京大学	講師
北原 糺	大阪大学	准教授
肥塚 泉	聖マリアンナ医科大学	教授
將積日出夫	富山大学	教授
高橋克昌	群馬大学	准教授
工田昌也	広島大学	講師
武田憲昭	徳島大学	教授
土井勝美	近畿大学	教授
山下裕司	山口大学	教授

研究協力者

青木光広	岐阜大学	准教授
宇佐美真一	信州大学	教授
高橋正紘	横浜中央クリニック・めまいメニエール病 センター	センター長
長沼英明	北里大学	准教授
渡辺行雄	富山大学	名誉教授
	大沢野老人保健施設かがやき	施設長

以下の研究総括において各項目の () 内に記載された氏名は、その研究を主として担当した研究分担者、研究協力者である。

(倫理面への配慮)

研究分担者および研究協力者は、各施設の医学研究施行に関する倫理規定を遵守し、必要な研究許可を取得した。臨床例の報告に関しては、とくに患者の個人情報秘匿に留意し、不利益や危険性の排除などについて十分に説明し承諾を得た。

1. メニエール病の疫学、臨床的調査研究(將積、渡辺)

A. 研究目的

平成 23 年-25 年を対象として、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の患者調査を継続して疫学的・臨床的特徴の推移を検討する。また、難治例の疫学を調査し、難治化予防対策に役立てる。

B. 対象と方法

経年変化を明らかにするため 2 種類の疫学調査の年次調査を継続した。まず、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ける新規発症患者の性別、両側化、発症時年齢を検討した。また、班員の所属医療機関における新規発症患者と難治例を調査、登録した。

C. 結果

地区調査のうち、糸魚川市調査では平成23～25年の平均有病率は人口10万人対85.1人、罹患率は7.1人と推定された。班員施設調査では、平成23～25年の新規発症メニエール病確実例は計567例(男性206人(36.3%)、女性361人(63.7%))で女性優位であった。一側例は490人、両側例は72人であり、両側化率は全体の12.7%であった。発症年齢のピークは30～60才台に分布し、60才以上の高齢新規発症患者は169人で、全体の29.8%を占めていた。難治例調査では、富山県3総合病院をあわせて35.7%が難治例と判定された。各班員施設における難治例の割合は10-20%であった。

D. 考察と結論

糸魚川市調査による有病率は、1990年の人口10万人対19.1人、2002年の人口10万人対40人を超え、増加傾向が見られた。罹患率も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。近時の本邦のメニエール病の特徴は、女性患者優位、高齢新規発症患者増加傾向であると推定された。25年度の調査で難治化の割合が判明し、難治化予防対策に有用な資料となる。今後、難治化の客観的な基準を整備する必要がある。

2. メニエール病の動物モデルと発症メカニズムに関する基礎的研究(柿木、工田、長沼)

1) 内リンパ水腫とV2R拮抗的阻害薬の研究

A. 目的

内耳の水代謝に関しては、水チャンネルで

あるアクアポリン(AQP)が内耳にも局在し、内耳液の恒常性維持に抗利尿ホルモンVPを介したVP-AQP2システムが介在している。このシステムの亢進が内リンパ水腫形成に関与すると考えられている。

- ① 内リンパ水腫形成に関与する因子の検討
- ② V2Rの拮抗的阻害薬の効果に関する検討

B. 方法

①内リンパ水腫形成に関与する因子の検討

モルモットに左側内リンパ囊閉塞術を施行後、14匹を1週間、残りを4週間飼育した。抗利尿ホルモンV2作動薬であるデスマプレシンを、残りの7匹には同量の生理食塩水を皮下注射し1時間後に側頭骨を摘出した。球形囊、卵形囊、半規管における膜迷路の占める割合を求め各群間で比較した。

② V2Rの拮抗的阻害薬の効果に関する検討

モルモットに左側内リンパ囊閉塞術を施行後、4週間飼育した。動物を3群に分け、V2R拮抗的阻害薬(OPC-41061)を経口投与した群、OPC-41061を鼓室内局所投与した群、コントロール群とした。蝸牛中央階での面積の増加率、球形囊の前庭に占める面積比について検討した。血液学的検査は、OPC-41061を経口投与した群、鼓室内局所投与した群、コントロール群について、血漿VP値と血漿浸透圧を各群間で比較検討した。

C. 結果

①. 内リンパ水腫形成に関与する因子の検討

球形囊では、手術後4週間飼育後にデスマプレシンを投与した群で最も大きな水腫を認めた。卵形囊、半規管の骨迷路に対する膜迷路の面積比は、いずれの群間にも有意差を認めなかった。

②V2Rの拮抗的阻害薬の効果に関する検討

内リンパ囊閉塞術後4週間飼育した群では、有意に蝸牛中央階の面積は増加した。しかし、手術後にOPC-41061を経口もしくは鼓室内に投与した群では、面積増加率はコントロール群と差を認めなかった。球形囊においても蝸牛中央階と同様の傾向を認めた。

D. 考察と結論

①内リンパ水腫形成に関与する因子の検

討

蝸牛・前庭・半規管・内リンパ嚢にはV2R, AQP2の発現が確認されている。内リンパ嚢を障害することにより内リンパの吸収が阻害され、加えて抗利尿ホルモンを投与することにより、高度の内リンパ水腫が形成されたと考える。このことは、メニエール病患者の内リンパ嚢が線維化を起こしていたり発育不全を認めたりしていること、さらに、めまい発作時に抗利尿ホルモン値が上昇していることに一致している。今回、球形嚢にのみ有意な内リンパ水腫を認め、卵形嚢・半規管には認めなかった。原因としては、浸透圧勾配、AQP2の発現量、蝸牛における内リンパ水腫の影響などの違いが予想される。

② V2Rの拮抗的阻害薬の効果に関する検討

OPC-41061を経口投与、鼓室内局所投与した群ともにV2R拮抗的阻害薬投与による水腫軽減効果を認めた。内耳で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を経口投与した群の内リンパ腔の大きさは、コントロール群と有意の差を認めなかった。このことから、OPC-41061は正常内耳の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。OPC-41061を経口投与した群、鼓室内局所投与した群、コントロール群間で、血漿抗利尿ホルモン値と血漿浸透圧に有意の差を認めなかった。このことから、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ることなく内リンパ水腫軽減効果を有すると考えられる。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。

2) 水代謝受容体と長寿遺伝子の研究

A. 目的

AQP、VP受容体 (V2R)、H⁺, K⁺-ATPase、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し、抗酸化剤であるアスタキサンチン (AST) の前庭感覚細胞障害軽減効果について検討する。さらに、メニエール病の新しいモデル動物を開発する。

B. 方法

①AQP、V2Rの内耳での局在

CBA/Jマウスの側頭骨を摘出し、EDTAにて脱灰後、4μmの厚さで凍結切片を作製、AQP0-12、V2R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。

②H⁺, K⁺-ATPaseの内耳での局在

CBA/Jマウスをの側頭骨を摘出し、EDTAにて脱灰後、4μmの厚さで凍結切片を作製、H⁺, K⁺-ATPase α、H⁺, K⁺-ATPase β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。

③ SIRT1-7の内耳での局在

CBA/Jマウスの側頭骨を摘出し、EDTAにて脱灰後、4μm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。

④ VP長期投与による新しいメニエール病モデル動物の開発

CBA/Jマウス (有色) ならびにICR (アルビノ) マウスを6群に分け、group 1はCBA/JマウスにVP50 μg/kgを1日1回、5日間連日皮下投与、group 2はCBA/JマウスにVP50 μg/kgを1日1回、14日間連日皮下投与、group 3はICRマウスにVP50 μg/kgを1日1回、14日間連日皮下投与、group 4はICRマウスにVP50 μg/kgを1日1回、8週間連日皮下投与、group 5はICRマウスにVP50 μg/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 6はICRマウスにVP50 μg/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。また、group1-4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、2時間後に同様の方法で組織学的観察を行った。

C. 結果

①AQP、V2Rの内耳での局在

半規管、球形嚢、卵形嚢の感覚細胞にV2R、AQP0-3, 5, 9-12、が発現し、AQP2, 11は蓋板に強く認められた。支持細胞にはAQP4, 6-8, 12、上皮化の神経にはV2R、AQP0-2, 5, 7, 9-12、基底膜にはAQP4, 6、前庭神経節細胞にはV2R、すべてのAQP、神経線維にはAQP0, 1, 3, 5-9, 12、暗細胞にはV2R、すべてのAQPが発現していた。内リンパ嚢では上皮細胞にV2R、AQP0, 2-4, 6-12、基底膜にAQP1, 6, 8, 9が発現していた。

②H⁺, K⁺-ATPaseの内耳での局在

・H⁺, K⁺-ATPase αの発現は、蝸牛では外側壁に強く認められた。前庭器では半規管、球形嚢、卵形嚢の感覚細胞、上皮下の神経線維に認められた。卵形嚢、半規管の暗細胞下部のbasal infoldingの部位、移行上皮にも発現が認められ、前庭神経節では神経節細胞細胞質に発

現していた。内リンパ嚢では上皮細胞に発現が認められた。

・H⁺, K⁺-ATPase β の発現は、H⁺, K⁺-ATPase α とほぼ一致していた。

③ SIRT1-7の内耳での局在

SIRT1-7のすべてが内耳に発現していた。半規管、球形嚢、卵形嚢の感覚細胞にはSIRT1, 3-7、支持細胞にSIRT2、暗細胞、前庭神経節、内リンパ嚢上皮細胞にはSIRT1-7が発現していた。

④ VP長期投与による新しいメニエール病モデル動物の開発

・group 1

蝸牛に軽度から中等度の内リンパ水腫を認めた。卵形嚢、球形嚢では内リンパ水腫はほとんど認められなかったが、半規管では内リンパ腔の拡大が認められた。内リンパ嚢の腔の大きさは拡大していた。

・group 2

蝸牛、前庭、内リンパ嚢、いずれも5日間投与動物との比較で差はなかった。

・group 3

蝸牛に中等度の内リンパ水腫を認め、CBA/Jマウスよりも有意に程度が強く、ライスネル膜のfoldingも軽度であった。卵形嚢、球形嚢、半規管では内リンパ腔の拡大が認められ、CBA/Jマウスより卵形嚢では大きく、球形嚢でも大きい傾向が認められた。内リンパ嚢の内リンパ腔はCBA/Jマウスよりも拡大していた。

・group 4

蝸牛に中等度～高度の内リンパ水腫を認め、VP14日間投与のものより大きかった。卵形嚢、球形嚢、半規管で内リンパ腔の拡大がさらに進行した。内リンパ嚢の内リンパ腔もさらに拡大していた。

・group 5

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、内リンパ嚢もほぼ正常の形態を呈していた。

・group 6

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、内リンパ嚢も程度は減少したものの内腔の拡大が認められた。

・EPI投与の影響

EPI投与5分後から反対側への偏倚傾向、同側に向かう眼振が認められたが、20分から投与側への偏倚傾向、反対側

に向かう眼振へと変わった。

D. 考察と結論

①AQP、V2Rの内耳での局在

感覚細胞では、AQP0は感覚細胞の活動性の調節、AQP2は蝸牛、前庭器での神経伝達、AQP9は感覚細胞のエネルギー代謝に関係していると考えられた。血管条、暗細胞では、AQP2, 3は水分輸送、AQP6は水とイオンの輸送や細胞内水分調節、AQP7は水分輸送経路のexocytosis、AQP9は細胞の内リンパ腔側での水分輸送に関与すると考えられた。内リンパ嚢では、AQP2-4, 6-8は水分輸送に、AQP1, 6, 8, 9は基底膜での水分輸送に関係することが示唆された。

血管条、暗細胞、内リンパ嚢などの水分輸送上皮ではVP-AQP2システムの亢進は内リンパ腔への水の流入に、その抑制は水の流出に作用することが予測される。実際、VP負荷は内リンパ水腫を形成し、V2拮抗剤は内耳虚脱をもたらした。また、前庭感覚細胞や神経節細胞でもAQPやV2Rが出現していたことから、これらが内耳での感覚伝達に関与すると考えられた。

②H⁺, K⁺-ATPaseの内耳での局在

gastric type H⁺, K⁺-ATPase (gPP)が蝸牛外側壁に存在し、gPPが蝸牛でのK⁺の循環とEPの生成に重要な役割を果たすことが示唆されている。前庭暗細胞でもbasal infoldingに一致してgPPが認められたことから、前庭においてもK⁺の循環やpHの調節に関与していることが考えられた。さらに、gPPは内リンパ嚢上皮細胞にも認められ、内耳全体のpHの調節に関与していること、また蝸牛、前庭神経節細胞での発現は内耳感覚伝達機構に関係していることが示唆された。

③SIRT1-7の内耳での局在

哺乳類のsirtuinには7種類あり、いずれも脱アセチル化酵素の機能を有する。今回の検討から、SIRT3は内耳の広い領域に分布し、SODを介したフリーラジカルの制御に重要な役割を果たし、老人性難聴の予防に働くことが示唆された。今回SIRT1-7の内耳での分布が明らかになったことから、メニエール病の治療にも応用できると考えられた。

④VP長期投与による新しいメニエール病モデル動物の開発

VPの投与期間を延長したモデルを作成しVPの8週間連続投与でより高度の

内リンパ水腫の形成を認めた。また、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。さらに、EPIの投与によって可逆的な平衡機能異常を示し、VP長期投与によってより優れたモデル動物が作成できることが明らかになった。また、VP14日間投与では感覚細胞の変性は生じず、VP投与中止によって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になった。メニエール病の治療に際してはなるべく早期にVPの値の正常化を図ることが重要であることが示唆された。また、有色動物よりアルビノ動物では内リンパ水腫の発現が強かった。VPによる内リンパ水腫の形成にもメラニンが保護的に働いていることが考えられた。

3) 内リンパ水腫と細部内浮腫に関する研究

A. 目的

V1-receptor拮抗薬の投与後に、同量のAVPを投与した場合の細胞内浮腫について検討する。また、AVPの過剰投与動物モデルでの血管条循環動態を形態学的に検討する。

B. 方法

AVP投与の内リンパ水腫動物モデルにおいて、V1-receptor、V2-receptor拮抗薬投与後の蝸牛血管条細胞内浮腫について検討した。コントロール群、AVP群、脱水後AVP群、V2R拮抗薬群（V2R拮抗薬をAVPの前に投与）、V1aR拮抗薬群（V1aR拮抗薬を経口投与し1h後に同量のAVPを投与）の各群とした。超薄切片を作製し第2回転の鼓室側の血管条を観察した。各毛細血管内腔面積と赤血球の占有面積をそれぞれ測定し、その比（赤血球占有面積/毛細血管内腔面積）を各群間で比較した。

C. 結果

中間細胞や周皮細胞には細胞内浮腫と考えられる液胞が、主にAVP群・脱水後AVP群、V1a-receptor拮抗薬後AVP群に認められた。V2-receptor拮抗薬群では細胞内浮腫は抑制された。V1a-receptor拮抗薬群では細胞内浮腫は抑制されなかった。毛細血管内腔面積と赤血球の占有面積比はそれぞれ 0.58 ± 0.061 、 0.65 ± 0.039 、 0.71 ± 0.042 、 0.62 ± 0.048 、 0.42 ± 0.061 であった。コントロール群と脱水後AVP群、AVP群とV2R拮抗薬群間で有意差を認めた。

D. 考察

血管条中間細胞の細胞内浮腫は、

V2-receptor拮抗薬により抑制できたことから、同細胞内浮腫はV2-receptorを介した反応であり、V2-receptor拮抗薬は今後メニエール病の治療薬としての有効性が期待される。脱水負荷後のAVPの投与で赤血球占有面積/毛細血管内腔面積比が有意に増加した。またV1aR拮抗薬の前投与で同比が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。

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

1) Optical coherence tomography (OCT) を用いた内耳内部構造の観察

A. 目的

OCTで非侵襲的にメニエール病の内耳構造の変化を観察し、病態を解析する。

B. 方法

メニエール病モデルモルモットの側頭骨をホルマリン固定後EDTAで脱灰し、OCTにて蝸牛を観察した。その後、HE標本を作成して両者を比較した。

C. 結果

OCTにより内リンパ水腫が確認され、HE染色標本と同様の形態が確認された。OCT画像にはHE染色で認められるアーチファクトは見られなかった。

D. 考察

蝸牛を脱灰することによって内リンパ水腫を鮮明に描出できた。また、組織標本作成に要する過程が大幅に短縮され、これらによるアーチファクトを最小限に抑えることができ、より正確な内リンパ水腫の評価を行うことができた。

2) 画像検査とメニエール病の背景因子の研究

A. 目的

・ガドリニウム (Gd) 鼓室内投与によるMRIでメニエール病の新治療効果を検討する。

・メニエール病の聴力障害からその臨床経過を予測する。血圧の低値などに伴う内耳循環障害が、めまい症状や聴力低下などの症状発生の一因となる可能性を調べる。

・メニエール病において、健側でも聴力閾値が変動するのかが、また患側と比較してどの程度の差があるのかを検討する。

・self-rating depression scale (SDS) を用い、メニエール病症例における年齢別の抑うつ状態について検討する。

B. 方法

・メニエール病非定型例（蝸牛型）にGd鼓室内投与後MRIを施行し、画像所見から内リンパ水腫の有無を評価した。

・メニエール病症例に生活改善と有酸素運動を行い、めまいと聴覚を評価した。Gd鼓室内投与MRIにより内リンパ水腫を認めた症例に、期間をあけて再度同検査を施行し、その変化を評価した。メニエール病において血圧測定結果と症状を比較した。

・メニエール病確実例で、2年以上の期間内に聴力検査を8回以上施行した症例を対象とした。症例数は220例、発症から初回聴力検査までの期間の中央値は5.9か月であった。メニエール病の罹病期間別に、正常、低音障害、高音障害、全音域障害の割合を調べた。

・メニエール病、蝸牛型メニエール病、良性発作性頭位めまい症、めまい症の各群で、SDSスコアを比較した。

C. 結果

・メニエール病の生活改善と有酸素運動はめまいと固定した難聴を改善させるのに有効であった。Gd鼓室内投与により内リンパ水腫を認めた症例に、イソソルビドを投与すると画像上内リンパ水腫の軽減を認めた。

・メニエール病の収縮期血圧は突発性難聴症例と日本人平均よりも低値であった。

・低音域における患側の平均変動幅は26.7dB、健側の平均変動幅は14.9dBであり、有意差が認められた。患側と健側それぞれにおいて低音域と中・高音域の聴力変動幅を比較したが、いずれにおいても変動幅に有意差が認められた。

・メニエール病群のSDSスコアはBPPV群のそれに比して有意に高かった。

D. 考察と結論

・Gd鼓室内投与による内リンパ水腫の評価はメニエール病の診断のみならず、治療効果判定にも有用である。MRIを用いることで内リンパ水腫が関連する“真の”メニエール病非定型例患者を診断できることが示された。メニエール病非定型例（蝸牛型）を疑う症例については定期的な聴力検査で聴力低下をとらえていくことが診断上重要になる。

・メニエール病の収縮期血圧は低値であることから内耳循環障害が、めまい症状や聴力低下などの症状発生の一因となっている可能性が示唆された。

・メニエール病の特徴である低音域での

聴力変動が健側でも認められた。メニエール病の病態が両側性に存在している可能性が示された。

・BPPV症例に比してメニエール病症例が抑うつ性の傾向が強いこと、抑うつ性を形成する生活習慣が長かったと考えられた。蝸牛型メニエール病のSDSスコアはメニエール病群のそれと差がなく、蝸牛型メニエール病も抑うつ性を有する可能性が示唆された。

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

1) アスタキサンチン（AST）の効果に関する研究

A. 目的

ASTの前庭機能保護効果について検討する。

B. 方法

モルモットの末梢前庭器を摘出し、ASTのフリーラジカル産生に対する作用を前庭器でのNO、活性酸素種（ROS）の産生を指標に検討した。摘出卵形囊、半規管ならびに単離有毛細胞に10 μ M DAF-2DA、20 μ M DHTMRosにより20分間のloadingを行い、1mM ゲンタマイシン（GM）の負荷によるNO、ROSの産生を検討した。加えて10 μ M ASTによるNO、ROSの産生の抑制能を検討した。

C. 結果

GM刺激による前庭感覚細胞でのNO、ROSの産生はASTを投与した場合には有意に抑制された。GM投与2時間後51%に低下した前庭感覚細胞生存率がAST投与により81%と有意に上昇した。

D. 考察

内耳障害にはフリーラジカルが大きな役割を果たしている。ASTは、活性酸素の中でも特に毒性の強い「一重項酸素」の酸化反応と、体内の組織を連鎖的に障害する「過酸化脂質」の生成を抑える力が強い。今回、ASTにGMによる内耳障害の軽減作用があることが明らかになった。ASTの抗酸化作用は非常に強力であり、ASTがメニエール病の治療に応用可能な薬剤と考えられた。

2) 塩酸セルトラリンの効果に関する研究

A. 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神経系に与える影響を検討する。

- ② 塩酸セルトラリンが前庭障害後の前庭神経系に与える影響を検討する。
- ③ 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、有毛細胞保護効果候補薬物をスクリーニングする。また、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。
- ④ ゼブラフィッシュのネオマイシン有毛細胞障害モデルを用いて、有毛細胞保護候補である漢方薬8種のスクリーニングを施行する。また、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。

B. 方法

- ① 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。塩酸セルトラリンを含んだ特殊飼料作成を作成、おおよそ 4 mg/匹/日で 30 日飼育の後、海馬、前庭神経核、前庭神経節を摘出して 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 前述と同じ飼料を作成し、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 mRNA を抽出した。RT-PCR で BDNF mRNA を検出し、発色強度比を定量化した。
- ③ 48 穴プレートにゼブラフィッシュを入れ、ネオマイシンを 50, 100, 200, 400 μ M で 1 時間暴露した後、4%パラホルムアルデヒドにて固定、コントロール群を 100%として有毛細胞残存率を算出した。
48 穴プレートにゼブラフィッシュを入れ、1, 10, 100, 1000 μ g/ml 濃度の漢方薬を暴露した後、ネオマイシンで有毛細胞を障害し、4%パラホルムアルデヒドにて固定した。コントロール群を 100%とした有毛細胞残存率を算出した。酸化ストレスの検討は、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で評価した。

C. 結果

- ① 塩酸セルトラリン慢性投与の有無にかかわらず、海馬、前庭神経核、前庭神

経節すべてに BDNF mRNA を認めた。海馬においては、塩酸セルトラリン慢性投与群は非投与群に比べて BDNF mRNA の有意な増加を認めた。

- ② 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で通常飼料摂取群の非障害側に比し増加していた。さらに、障害後の前庭神経節における *trkB* mRNA も塩酸セルトラリン摂取群の障害側で有意に増加していた。
- ③ ネオマイシンのいずれの濃度でも有意に有毛細胞が障害されていた。ケルセチン+ネオマイシン投与群は有意に有毛細胞が保護されていた。酸化ストレスの実験では、ケルセチン+ネオマイシン投与群では染色が軽減されていた。
- ④ 四物湯をはじめとするすべての漢方薬に側線器有毛細胞保護効果が見られた。酸化ストレスの実験では、四物湯+ネオマイシン投与群では染色が軽減されていた。

D. 考察と結論

- ① ヒトに用いる量の塩酸セルトラリン慢性投与でもモルモットの海馬領域では BDNF mRNA が増加することがわかった。ただし、前庭神経節・核においては投与の有無による差は明らかではなかった。今後、BDNF のレセプターに対する mRNA 量の検討が必要と考えられた。
- ② ヒトに用いる量の塩酸セルトラリンをモルモットに投与することで、障害側前庭神経系の BDNF に対する感受性が亢進し、障害からの回復を促進する可能性が考えられた。
- ③ ネオマイシンによる有毛細胞障害モデルを使って治療候補薬物のスクリーニングと薬物カクテル療法の開発が可能になると考えられる。同定された薬物はいずれも抗酸化、抗炎症の作用があり、抗酸化剤であるケルセチン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、このモデルを使用すれば 1 か月で数種類スクリーニングでき、抗めまい薬の組み合わせの同定にきわめて有用と考えられた。
- ④ 漢方薬には生薬が含まれており、抗酸化能があるとされている。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ことから、漢方薬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。

3) 有酸素運動、水分摂取療法、鼓膜換気チューブ留置術、パイリング法、平衡リハビリテーションの臨床的研究

A. 目的

- ・各治療法の有効性とメニエール病が難治となる背景要因を分析する。
- ・重心動揺検査と北里大学方式の自覚症状・日常生活動作評価表を用いて平衡リハビリテーションの効果を評価する。

B. 方法

- ・2896名のメニエール病患者に有酸素運動を施行し、メニエール病進行の規則性、難治の要因を明らかにした。5ml/Kg/dayの水分摂取を行ったメニエール病確実例122例を対象とした。保存的治療に抵抗性のメニエール病に、鼓膜換気チューブ留置術、パイリング法を施行した。
- ・北里大学方式の自覚症状評価表と日常生活動作評価表を用いて平衡リハビリテーションの効果を評価した。重心動揺検査は退院時、退院1, 2か月後に検査した。

C. 結果

- ・ストレス対策と有酸素運動を規則的に実践すると、1か月余でめまいは消失し、とりわけ有酸素運動が奏功した。発症誘因は男性は多忙と職場ストレスが大多数を占め、女性は兼業や育児による多忙に加え、家庭・家族関連の事象が多かった。水分摂取療法は有意にめまいを抑制した。また、聴力も改善した。鼓膜換気チューブ留置術では、めまい発作は治癒7例(47%)、著明改善3例(20%)、軽度改善1例(7%)であった。パイリング法でめまいは全例コントロールできた。
- ・平衡リハビリテーションの研究では、閉眼時の重心動揺軌跡距離は退院時、退院1, 2か月後と経時的に減少したが、3か月後にはむしろ増加した。一方、自覚的評価法においてそのスコアは退院時、退院1, 2, 3か月後と経時的に減少した。

D. 考察と結論

- ・メニエール病は発症すると短期間に進行し、難聴が両側障害に移行する規則性がある。ストレスが情動中枢を介し内耳の恒常性を阻害する。この結果、内リンパ水腫が生まれる。発症初期は自然治癒力で回復するが、ストレス環境が持続すると回復しにくい病態が作られる。有酸素運動は自然治癒力を高めるために有効と推測された。水分摂取療法のメカニズムとして内耳循環の改善が推測される。メ

ニエール病の長期予後の改善にはストレスの軽減と内耳環境の正常化が重要と考えた。鼓膜換気チューブ留置の機序として、中耳腔の大気への開放が内外リンパ腔圧差を調整し、水腫を抑制すること、また中耳腔の大気圧化によって内耳の酸素分圧が上昇して内リンパ水腫が抑制される機序が想定された。

- ・平衡リハビリテーションの研究では、退院3か月後で重心動揺軌跡距離が増加していたことから、この傾向が増していくのか長期観察が必要である。改善を認めればめまいリハビリの施行回数は減らしていくが、必ず毎日行なうように習慣づける必要がある。

4) メニエール病の難聴に対する当帰芍薬散の治療効果

A. 目的

難聴が回復しないメニエール病に当帰芍薬散を投与し、効果を検討する。

B. 方法

1年以上の薬物療法にも関わらず難聴が持続した症例で、当帰芍薬散を8週間以上投与し、難聴に対する効果を検討した。

C. 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

当帰芍薬散で部分的ではあるが聴力が改善した。当帰芍薬散には、NGFの増加作用やフリーラジカルの抑制による神経保護作用があるとされている。今回の症例はいずれも1年以上にわたる治療で聴力改善が認められなかった症例であり、当帰芍薬散はメニエール病の難聴に対する治療として応用できると考えられた。

5) 中耳加圧治療の有用性の検討

A. 目的

中耳加圧療法は内リンパ水腫に対する新しい治療で欧米で使用されるMeniett®に対して本邦では鼓膜マッサージ器が注目されている。今回、2種類の中耳加圧器の有用性を比較検討した。

B. 方法

中耳加圧療法を開始、1年間以上経過観察を行った難治性内リンパ水腫疾患患者24例(Meniett®;14例、鼓膜マッサージ機;10例)を対象とした。

C. 結果

Meniett®および鼓膜マッサージ機は有意にめまい発作頻度を減少させた。治療後

24か月までの月平均めまい発作回数の推移に2種類の治療器で差を認めなかった。治療実態調査では、25例中21例で保存的治療効果が行われ、14例で有効とされた。不変または悪化と評価された7例中6例で中耳加圧治療が行われた。いずれも著明改善と評価された。5例で鼓膜マッサージ機、1例でMeniett[®]が使用された。中耳加圧療法治療器による副作用はみられなかった。

D. 考察と結論

中耳加圧治療は、2011年のメニエール病診療ガイドラインでは保存的療法に続く段階的治療法として紹介されており、新しい内リンパ水腫治療法として期待されている。今回、鼓膜マッサージ機はMeniett[®]と同等の効果があると考えられた。治療の実態調査で鼓膜マッサージ機が多用された理由として、Meniett[®]は事前に鼓膜換気チューブ挿入が必要、チューブ留置4週間の経過観察が必要など侵襲的であり、患者にとり利便性が低いことが考えられた。

6) デキサメサゾン (DEX) 鼓室内注入療法およびGM鼓室内注入療法の研究

A. 目的

難治性メニエール病に対するDEX鼓室内注入療法およびGM鼓室内注入療法を比較検討し、治療アルゴリズムを検討する。

B. 方法

メニエール病症例21例にDEXの鼓室内注入療法を施行した。DEXの鼓室内注入療法無効例を含めた7例にGM鼓室内注入療法を施行した。

C. 結果

DEX鼓室内注入療法を施行した14例のめまいの改善率は66.7%であった。GM鼓室内注入療法のみめまい改善率は85.7%であった。無効例では罹病期間が有効例よりも長く、難聴が進行している傾向があった。

D. 考察と結論

DEX鼓室内注入療法、GM鼓室内注入療法のめまいの改善率は諸家の報告と同様であった。DEX鼓室内注入療法は聴力が保たれており、難聴の進行を防ぎたい場合や両側例もしくはGM鼓室内注入療法の前段階の治療として適応される。GM鼓室内注入療法は一側性（良聴耳ではない）、中等度以上の一側前庭障害を有する例、DEX鼓室内注入療法無効例などに適応される。

7) ゲンタマイシン (GM) 鼓室内投与の研究

A. 目的

難治性メニエール病にGM鼓室内投与を施行し、その有用性を検討する。

B. 方法

対象は、GM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）とtitration法を行った9例である。

C. 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。施行後、全症例で麻痺性眼振を認めた。Shot gun法施行後の聴力は4例（57%）で平均10.0-24.2dB（17.3dB）低下した。titration法では9例全例が有効であった。聴力低下を1例にみとめた。

D. 考察と結論

Shot gun法のめまいの改善率は、過去の報告によると80-100%と良好で、今回の症例においても、めまい発作は全例で消失あるいは減少した。全例で麻痺性眼振を認め、前庭が破壊されていると考えられた。3年間の観察では、十分なめまい発作の抑制および日常生活の改善が得られたと考える。半数以上に難聴を認め、投与回数や投与量については今後も検討が必要である。titration法はめまいの抑制についてはshot gun法と同様有効で、聴力低下の頻度はより低かった。温度眼振反応やVEMPが残存していてもめまいの抑制が可能であり、少量ずつ経過を観察しながら投与する方法が安全と考えられた。

8) メニエール病難治例の診療指針の作成

保存的治療に抵抗するメニエール病に行う、鼓膜換気チューブ挿入、中耳加圧療法、内リンパ嚢手術、GM鼓室内注入療法などの適応や方法について、国内外の文献と本研究班での結果を総合して指針をまとめた。

5. メニエール病の難治化に関する研究（北原、將積、高橋克）

1) 難治化予防対策

A. 目的

予防対策1として、難治性メニエール病の精神状態に影響する因子を明らかにする。予防対策2として、内リンパ嚢手術が対側発症を予防できるかを明らかにする。予防対策3として、外科治療以外の治療法を見出すため、いくつかの治療案を含む無作為化比較試験を施行する。

B. 方法

難治性メニエール病の精神状態はCornell Medical Index(CMI)およびSelf-rating Depression Scale(SDS)を用いて評価し、背景因子との相関を検討した。難治性メニエール病において、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。5年の経過観察中に、両側移行した例数を検討した。薬物治療後に症状が改善しない症例に対して、無作為抽出により、そのまま内服治療を続行する I 群、水分摂取+内服の II 群、鼓膜チューブ留置+内服の III 群、暗所睡眠+内服の IV 群に群分けし、2年後の成績を検討した。

C. 結果

難治性メニエール病の約 30%が神経症、50%がうつ傾向、両側罹患 51 例の 60%が神経症、80%がうつ傾向であった。手術群は非手術群に比して、対側に無症候性内リンパ水腫を有するメニエール病の両側移行を抑制した。メニエール病の無作為化比較試験では、後者 3 群はいずれも薬物治療のみより、めまい・難聴に有効であった。

D. 考察と結論

メニエール病の両側化を阻止することが重要である。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 年の範囲では有意に対側発症を予防することがわかった。症状が一侧にのみ限局している間に、何らかの有効な治療法を見出す必要がある。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、血中抗利尿ホルモン値が有意に減少していた。ストレスは持続しても、ストレス・ホルモンを調整することの重要性が示唆された。

2) 難治例対応策

A. 目的

対応策 1 として、内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術の長期治療成績を検討した。対応策 2 として、両側化したメニエール病に同手術を施行し、有効性を検討する。また、手術前に、内耳造影 MRI による内リンパ水腫の画像評価を行い、メニエール病の診断と治療効果の評価へ応用する。

B. 方法

内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術の術後 2 年から 13 年までの有効性を対照群と比較検討した。術後 2 年の有効性を両側例対照群と比較検討した。MRI で内リンパ腔の面積を評価した。

C. 結果

内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術のめまい発作完全抑制は、非手術群よ

り有意に良好であった。聴力温存率も手術群で有意に良好であった。メニエール病両側例のめまい発作完全抑制率 2 年については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 年では、対照群との間に有意差を認めた。MRI で蝸牛・前庭で内リンパ水腫を検出できた割合は、鼓室内投与法で 88%、静注法で 78%であった。

D. 考察と結論

高濃度ステロイド局所治療は、10 年以上長期観察してもめまい・難聴に有効であった。現在は上記治療に加えて蝸牛窓経由のステロイド局所投与も併用している。両側メニエール病は難治であるが、高濃度ステロイド挿入術は聴力悪化防止に有効であった。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。MRI による内リンパ水腫の検出率は従来の内リンパ水腫推定検査よりも高率であり、内リンパ水腫診断として有用である。MRI 画像処理による普遍的な内リンパ水腫の定量を試みる予定である。

3) メニエール病とストレスの研究

A. 目的

精神的ストレスがないメニエール病患者での身体的ストレス（疲労）の蓄積を調べる。

B. 方法

発作期に診察した 15 名を、質問紙票で、うつ(+)メニエール病、うつ(-)メニエール病に分類した。唾液を採取し、HHV-6 と HHV-7 の DNA を測定した。

C. 結果

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%であった。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が示唆された。うつ(-)メニエール群では、HHV-6 と-7 の両者陽性は 56%であり、疲れが蓄積されていると推測した。

D. 考察と結論

メニエール病患者で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。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。

6. メニエール病の重症度判定に関する研究 (渡辺)

A. 目的

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

B. 方法

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

C. 結果

1 か月に 4 回以上とそれ未満・1 か月 1 回以上の症例がほぼ同数で、両者の合計は全体の 45%であった。これらの症例は、高度のめまい発作予防対策が必要な症例群と考えられた。一方、2 か月に 1 回以下のめまい発作頻度の症例は約 30%で、これらは、現治療の継続と発作時の治療を主体としてよいと考えられた。以上を総合的に考慮し、A(発作週 1 回以上)を極めて重症、B(月 1-3 回)を重症、C(1/2 月~1/4 月)を中等症、それより低頻度(D)を軽症と分類することを提案した。また、めまい発作の終息が一定期間以上持続している状態の評価を併用するのが適当と考える。この場合、発作が再発した場合は、再発例として無発作期間と再発後の経過を勘案して別に評価し、発作終息の長期評価を行うことが望ましい。

D. 考察と結論

これまで不明確であったメニエール病のめまい重症度について、発作頻度から計数的に評価する方法を提案した。また、発作終息を取り入れた評価法の治療効果判定への導入を考案した。今後、実際の症例につき妥当性を検討する必要がある。

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

1) マウス iPS 細胞による内耳再生の研究

A. 研究目的

内耳再生の新規治療法を確立するために、iPS 細胞を用いて内耳有毛細胞の再生を試みた。iPS 細胞から有毛細胞への分化はすでに大島らによって報告されているが、誘導因子の詳細は未だに不明である。今回はまず哺乳類の内耳組織で分化誘導が可能なのかを検討した。

B. 方法

マウス iPS 細胞: 山中研究室から供与された 256H18 (Oct3/4, Sox2, Klf4) を用いた。まず D/S/I 方法により iPS を未分化な状態から外胚葉系に分化誘導させた。さらに、bFGF を用いて内耳前駆細胞方向へと分化させた。内耳組織は生後 2 日齢のマウスの卵形嚢で、iPS 細胞と共培養した。また thermolysin にて上皮組織を除去した間葉系組織のみ共培養を行った。

C. 結果

卵形嚢組織との共培養により、わずかではあるが、Myo7A 陽性、DsRed 陽性の iPS 細胞が観察された。しかしながら、感覚毛は観察されず卵形嚢組織と iPS の細胞集塊とは離れて存在する傾向が見られた。一方、間葉系組織と共培養した群では、僅かではあるが Myo7A 陽性、DsRed 陽性の iPS 細胞集塊が見られ、その cluster の中央に感覚毛様構造が認められた。

D. 考察と結論

哺乳類の組織を用いて iPS 細胞から有毛細胞様細胞を分化誘導することが可能であった。上皮組織が存在した場合には有毛細胞様細胞を分化誘導することは難しかったため、上皮組織自体が何らかの誘導阻害因子を放出している可能性がある。間葉組織に有毛細胞分化誘導因子が含まれている可能性が高く、今後詳細な検討が必要である。

2) ヒト iPS 細胞を用いた前庭障害治療に関する研究

A. 目的

前庭神経節細胞は障害されると変性する。前庭代償によってある程度の平衡障害は改善するが、完全な回復は困難とされている。本研究では、新規治療法を確立するために、ヒト iPS 細胞を用いて前庭神経節細胞の再生を試みた。

B. 方法

ヒト iPS 細胞: 京都大学 iPS 研究所から供与された GFP 陽性の 201B7 を用いた。ヒト iPS 細胞を神経系の幹細胞 (hNSC) に分化誘導させた。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陽性細胞をextracellular recordingで、組織外GFP陽性細胞をwhole cell recordingで電気生理学的機能を計測した。

C. 結果

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は観察できなかった。一方、前庭組織内にhNSCを注入し培養した組織では、アクソン様突起を持つGFP陽性細胞を認め、有毛細胞とのシナプス様接触も認めた。またGFP陽性細胞の細胞外記録で自発発火を認めた。組織外GFP陽性細胞のwhole cell recordingでは、電位依存性の外向きカリウム電流を認めた。

D. 考察と結論

前庭組織に注入したhNSCが電気生理学的に機能を有する神経細胞へと分化誘導し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、今後詳細な検討が必要である。

3) TRPV 遺伝子ファミリーの研究

A. 目的

前庭神経節に存在する侵害受容体 TRPV 遺伝子ファミリーの役割を明らかにし、めまい発症機序の解明、新規治療の開発をめざす。

B. 方法

Wistar ラットの三叉神経節より得られたTRPV1の約1kbpをサブクローニングし、DIG標識cRNAプローブを作成した。前庭神経節の新鮮凍結切片を作成し、cRNAプローブでhybridizationした。Caイメージング法は、AQUACOSMOS systemを用いて、primary cultureしたラット前庭神経節細胞にFura2を負荷し吸光度を計測した。

C. 結果

in situ hybridization法およびCaイメージング法によって、TRPV1遺伝子が前庭神経節において発現していることが証明された。

D. 考察と結論

前庭神経節のTRPV1がCa⁺⁺チャネルとして機能し得ることが証明され、さらに神経栄養因子BDNFによって転写亢進されることがわかった。TRPV1は、前庭障害の治療

機転に関わる可能性がある。

4) 脳循環不全と平衡覚の研究

A. 目的

①一過性虚血に対するニューロンの反応様式を検索する。

②視覚を錯乱するRod and frame test (RFT)で自覚的垂直位の偏倚を比較する。

B. 方法

①一過性虚血に対するニューロンの反応

Wistar ラット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ニューロンの発火を記録した。虚血状態は、ニューロンの栄養源を除去した灌流液を流すことで作成した。すなわち細胞外液を、5分間、酸素なし(N₂+CO₂ガス)、グルコースなし(Oxygen-Glucose Deprivation; OGD)に置換した。電気生理学的なニューロン型の違いで、OGD負荷の反応性が違うかを検討した。

②視覚錯乱による自覚的垂直位

自覚的垂直位(SVV)を測定するバーの周囲に-18度、0度、+18度傾いた正方形(Frame)を呈示したまま、垂直バー(Rod)を回転してSVVを測定した。RodとFrameの傾きの組み合わせ6通りをランダムに繰り返し呈示し(Rod and Frame test)、SVVの平均値を測定した。

C. 結果

①一過性虚血に対するニューロンの反応

小脳のプルキンエ細胞の自発性興奮性シナプス後電流が虚血で発火上昇した。小脳虫部の前庭小脳領域のニューロンは定常状態で高頻度発火しているが、虚血負荷によって発火の頻度が増した。虚血を解除すると速やかに元の発火頻度に戻った。内側前庭神経核ニューロンの発火は、逆に虚血負荷によって消失した。虚血を解除すると自然発火が回復した。眼球運動初期に対応するPhasic-tonicの特性をもつType Bニューロンは、虚血負荷で92%が一過性に自発発火を停止し、かつ虚血開始から発火停止までの時間がType Aに比較して短かった。

②視覚錯乱による自覚的垂直位

Rod and Frame testでFrameに傾きがない場合、めまい患者群と健常者群とでSVV値に大きな差はなかった。Frameに傾きがある場合、めまい患者群では優位にSVV値が大きかった。

D. 考察と結論

①一過性虚血に対するニューロンの反応

前庭小脳は多くの情報を処理するため、生理的条件下ですでに高い興奮性を持つ

ており、虚血でさらに自然発火を増した。前庭からの入力へ準備する反応と考えられる。内側前庭神経核のニューロンは虚血で活動を停止するが、一過性虚血後は速やかに自発発火が回復した。このことは前庭神経核ニューロンが一過性虚血に対して比較的寛容であると推測できる。また眼球位置の維持に関わるニューロンは虚血に耐性があり、眼球運動初期に関わるニューロンは虚血に敏感に反応した。虚血で眼振が誘発されるモデルになると考えた。

②視覚錯乱による自覚的垂直位

めまい患者群は、Frame が正しい場所であれば、視覚を頼りにして自覚的垂直位を示すことができた。しかし、誤ったFrame 情報を与えると、空間織が錯乱して垂直位を正しく示すことができなかった。めまい患者では平衡障害を視覚で補っていると推測された。

5) クプラの変化と前庭機能障害に関する研究

A. 目的

機械的膜迷路障害と前庭循環障害を起こしたモデル動物において半規管機能とクプラの変化とを対比させ、難治性めまいのメカニズムを探る。

B. 方法

半規管膨大部神経活動電位の記録によって感覚細胞機能を評価した。末梢循環障害モデルとして両生類の前庭動脈を遮断し、惹起される半規管感覚細胞とクプラの変化を観察した。

C. 結果

膜迷路障害モデルでは、活動電位が記録されてもクプラが高度に障害されていた。末梢循環障害モデルで、半規管感覚細胞の障害は速やかに起こり、ついでクプラが変化することが判明した。

D. 考察と結論

膜迷路障害でクプラに種々の変化がみられたことから、これが難治性めまいの病態の一部となることが示唆された。今後は変化したクプラの再生様式を検討する必要がある。末梢循環障害が持続すると半規管感覚細胞の障害は速やかに起こり、ついでクプラが変性するなど膨大部組織全体が変化することが判明した。

6) 前庭誘発筋電位 (VEMP) の基礎的研究

A. 目的

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) と呼ばれる新しい前庭機能検査である。しかし、神経経路については不明であり、解明には動物モデルが必要である。そこで、無麻酔サルにおいて骨導刺激によって眼窩下方で記録される誘発反応を記録、ヒト oVEMP と比較した。

B. 方法

対象はニホンザルで、注視課題の訓練後、記録実験を施行した。電極貼付は、ヒト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、接地電極を前額部とした。

C. 結果

骨導刺激によって眼窩下方で短潜時、二相性の誘発反応が記録された。刺激周波数が 500~1000Hz で閾値が低くなり、視線の影響 (上方視 > 正面視) があつた。

D. 考察と結論

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つた。oVEMP の受容器として卵形嚢が考えられ、筋電位の起源は下斜筋とされている。今後、この動物モデルが oVEMP 神経経路のくわしい解明に寄与することが期待される。

7) 外リンパ瘻の研究

A. 目的

エライザ法による特異度・感度を上げた検査を実施し、めまいを主訴とする CTP (cochlin tomoprotein) 陽性外リンパ瘻症例の存在が判明した。この結果に基づいて診断基準の見直しを行う。

B. 方法

外リンパ瘻の検査に関しては、平成 21 年からウェスタンブロット法での検査、平成 24 年から高感度エライザでの検査を開始した。

C. 結果

外リンパ瘻診断基準案を作成した。

① 確実例：下記項目のうちいずれかを満たすもの。(1) 顕微鏡、内視鏡などにより中耳と内耳の間に瘻孔を確認できたもの。瘻孔は蝸牛窓、前庭窓、骨折部、microfissure、奇形、炎症などによる骨迷路破壊部などに生じる。(2) 中耳から Cochlin-tomoprotein (CTP) が検出できたもの。

② 疑い例：下記項目の外リンパ瘻の原因や誘因があり、難聴、耳鳴、耳閉塞感、めまい、平衡障害などが生じたもの。

(1) 側頭骨骨折などの外傷、中耳および内耳疾患 (真珠腫、腫瘍、奇形、半規管裂隙症候群など) の既往または合併、中耳または内耳手術など。(2)

外因性の圧外傷（爆風，ダイビング，飛行機搭乗など）3）内因性の圧外傷（はなかみ，くしゃみ，重量物運搬，力みなど）

D. 考察と結論

外リンパ瘻疑い例の約2割程度がCTP陽性であった。めまいを主訴とする外リンパ瘻症例の存在が証明され、難治性めまい疾患の病態解明、治療成績の向上に大きく寄与すると思われる。さらに、客観的診断法が確立され、不要な検査・入院加療の抑制と医療費の削減が期待される。

8) 眼球運動解析システムの研究

A. 目的

- ①眼球運動解析システムを用いて模擬眼振を作成し、眼振表記の振幅・頻度のクライテリアを検討する。
- ②市販のファイリングソフトを用いてVOGによる眼振データベースシステムの運用状況を検討する。
- ③VOGでETTを行い、定量的自動解析方法について検討する。

B. 方法

- ①ImageJを用いて、任意の振幅・頻度が設定可能な右向き水平性の模擬眼振動画のマクロプログラムを作成した。任意の振幅・頻度をもつ模擬眼振を作成し、視覚的な印象によって水平性眼振の暫定クライテリアを検証した。
- ②FileMakerProとPCを用いてAppleSprictでプログラムを組み、FileMakerと連動させて眼球画像を項目毎にQuickTime形式でPCに取り込んだ。独自のマクロプログラムを用い、ファイルメーカーと連動させ眼振を解析した。定量的評価に基づいて設定した眼振の解析結果から、眼振を数値化して眼振図を記録した。
- 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。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パソコンに取り込んだ。ImageJを用いて瞳孔、視標の位置座標と速度を求め、眼球運動の数、眼球速度と視標速度の6項目について検討した。

C. 結果

- ①暫定クライテリアでは振幅7度の眼振は大打性であったが、模擬眼振では中打性という印象であった。また、頻度が3（打/秒）より小さい眼振も頻打性に含まれるという印象であった。
- ②238名の患者に対し延べ406回検査を行った。動画数は約5000動画（1回あた

り平均約12.3動画）であった。方向交代性下向性眼振を呈する症例では、頭位による眼振の方向、振幅、頻度、緩徐相速度を記録した。前庭神経炎症例では眼振の経時的变化を客観的データとして記録した。

③6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、眼球速度の平均は小さかった。また、視標速度と眼球運動速度の差が大きかった。

D. 考察と結論

- ①定量的評価に基づく眼振表記で客観的な結果を記録できた。振幅・頻度のクライテリアが確立されると誰でも客観的な記録を行うことができ、難治性めまいの診断や病状把握に有用と考えられた。
- ②眼振の定量的解析に基づく記録をファイルしたデータベースが得られ、眼振の正確な所見と眼振所見の推移を記録できた。めまいの診断や重症度の評価に応用できる。
- ③評価項目をETTの定量的評価に利用できる可能性がある。VOGを用いることでルーチン検査としてETTの定量を行うことができる。難治性めまい症例の前庭機能評価に有用である。

9) 眼振ベクトル解析の研究

A. 目的

眼球運動の解析は眼振の緩徐相を中心にされており、眼振緩徐相と急速相との角度関係については検討されてこなかった。末梢性疾患の眼振急速相は緩徐相で起こった眼球偏位をnullにするために起こるものなので、緩徐相と急速相の角度差は180度周辺に分布するものと予想される。一方、非末梢性疾患では、病的眼振の信号源が眼振急速相を駆動する脳幹網様体などにあると予想される。そこで、非末梢性症例を対象に眼振の緩徐相、急速相の角度関係について検討した。

B. 方法

赤外線CCD眼鏡を用いて眼振を記録し、市販VOGにて眼球運動の2次元解析を行った。それをベクトル化し、非末梢性疾患10例についてベクトル解析を行った。

C. 結果

正常人の温度眼振のベクトル方向は緩徐相と急速相で180°付近であった。また末梢性疾患でも両者の角度は180°付近であった。非末梢性めまい症例では角度にば

らつきがあり、眼振の速度に依存しなかった。

D. 考察と結論

眼振の急速相には脳幹網様体が関与するとされる。そのため、非末梢性めまいでは局所の循環障害による虚血により眼振の急速相と思われるような早い眼球運動が生じたと考えた。

1 0) vHITの臨床応用に関する研究

A. 目的

高速度カメラとジャイロセンサー技術を利用した video Head impulse test (vHIT) が開発され、諸外国では研究が進んでいる。日本人の検査データを検討することで検査機器としての完成度を高めることを目的とする。

B. 方法

vHIT と温度刺激検査双方を評価できた 93 例を対象とした。head impulse を加えた際の VOR を、vHIT で記録した。温度刺激検査の CP% を、 $CP < 20\%$ 群、 $20\% \leq CP < 60\%$ 群、 $CP \geq 60\%$ 群に分類した。CP により vHIT 結果を分類し評価した。

C. 結果

$CP < 20\%$ 群には 27 例が該当し、「Catch up saccade, CUSあり」、「VOR gain低下」と判定された患者はそれぞれ 3 例 (11%) であった。 $20\% \leq CP < 60\%$ 群には 33 例が該当し、「CUSあり」は 10 例 (30%)、「VOR gain低下」は 8 例 (24%) に認められた。 $CP \geq 60\%$ 群には 33 例が該当し、「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. 考察と結論

vHIT には多くの長所があり、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た。

1 1) Square Drawing Test (SDT) のコンピュータ化に関する研究

A. 目的

SDT は四角を筆記するだけの非常に簡単な検査で、コンピュータで記録することで容易に解析できるようになった。今回、正常値を算定し、中枢性めまいと末梢性めまいの鑑別に有用かを検討した。

B. 方法

ペンタブレット上で記入し、ソフトを用いて結果を解析した。パラメータは、全辺長、各辺長、距離、離開度、偏倚に加え、筆記速度、頂点における角度、および辺の蛇行度である。

C. 結果

正常者では、離開度、頂点の角度、蛇行

度が年齢とともに大きくなる傾向が見られた。筆記速度は年齢とともに低下していた。全辺長、頂点の角度、蛇行度について検討したところ、中枢性めまいでは上記パラメータにおいて、1 つ以上異常があった症例が 11/14 例、末梢性めまいでは 1 つ以上異常があった症例が 5/22 例であった。3 つのパラメータのいずれかの異常の有無により中枢性めまいと末梢性めまいを鑑別したところ、感度は 78.6%、特異度は 77.3% となった。

D. 考察と結論

パラメータによって、正常値の範囲が年齢により変化しており、年齢を考慮する必要がある。本検査は非常に低侵襲でコンピュータによって容易に解析でき、中枢性めまいと末梢性めまいの鑑別に有用と考えられた。

1 2) oVEMP の診断的有用性に関する研究

A. 目的

一側性内耳疾患患者の骨導 oVEMP を測定し、他の検査と比較して診断的有用性を検討する。

B. 方法

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

C. 結果

完全 CP 症例の前庭神経炎では部分 CP 症例と比べ oVEMP 異常率が有意に高く、oVEMP は上前庭神経系由来と考えられた。突発性難聴では初診時の聴力と oVEMP 異常に有意な関連はなかったが、聴力予後が悪い例で oVEMP 異常が有意に多かった。

D. 考察と結論

oVEMP は内耳疾患の評価と突発性難聴の予後推定に有用と考えた。

1 3) 動的体平衡調節に関わる高次機能の研究

A. 目的

前庭機能障害後の中枢性代償に高次機能がどのように関与しているかは未だ明らかでない。近赤外線分光法 (NIRS) を用いて直立姿勢保持中の大脳皮質活動について検討する。

B. 方法

被験者 (健常成人) に NIRS 計測用ヘッドキャップを着用し、頭頂部から右側頭部の計 50 チャンネルから記録した。刺激方法は、動的体平衡検査 (Sensory Organization Test (SOT)) を用いた。SOT1 から 6 までの 6 条件で大脳皮質血流を測定

した。

C. 結果

直立姿勢保持中に SOT の 3 条件 (SOT2、5 および 6) において前庭覚関連大脳皮質領域 (前頭弁蓋皮質/下前頭回、右上側頭回、右頭頂弁蓋皮質) で有意な血流増加 (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. 考察と結論

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に広範囲の大脳皮質領域が関与していることが明らかになった。今後、前庭障害後での中枢代償機序の解明に応用していく。

1 4) 全身要因と難治性前庭疾患の治療に関する研究

A. 目的

- ①前庭障害例における起立性低血圧の関与、とくに耳石器とめまい発症の関係を検索する。
- ②前庭循環障害の基礎的病態を検索し、低音障害型感音難聴と特発性難聴の臨床像からその病態を推定する。
- ③難治性の内耳自己免疫病、上半規管裂隙症候群、下船病の病態診断と有効な治療法について検討する。

B. 方法

- ①起立性低血圧と VEMP の結果を比較検討した。
- ②急性低音障害型感音難聴が高度難聴に進行する症例の臨床像を検討した。また、特発性難聴で平衡障害を伴った 14 症例を対象に、年齢・性別等の傾向、めまいの性状、平衡機能検査所見の特徴について検討した。
- ③内耳自己免疫病の難治性めまいに GM 内耳内投与、ステロイド全身投与を施行し、めまい症状と前庭機能所見とを比較検討した。上半規管裂隙症候群への手術効果を検討した。下船病の臨床像と検査所見を詳細に検討し、有効な治療法を考案した。

C. 結果

- ①前庭障害例のうち VEMP 両側反応不良群では、起立 1 分後に拡張期血圧が低下した。また、収縮期血圧は、VEMP 片側反応不良群ならびに正常群では起立後に上昇したのに対し、VEMP 両側反応不良群では変化しなかった。
- ②急性低音障害型感音難聴症例では、糖尿病・高血圧の基礎疾患を持つ症例が多か

った。急性に増悪するまでの期間は 1～18 年で、糖尿病、慢性関節リウマチ、高血圧などを合併した症例が存在した。難聴を自覚してからめまいを自覚するまでの期間が短いほうが、重心動揺検査での直立総軌跡長が長い傾向があった。7 症例中 6 症例に外側半規管の機能低下を認めた。

- ③内耳自己免疫病と診断した難治性めまいに GM 内耳内投与を施行し、めまいは抑制されたが、再発した。ステロイドの全身投与でコントロールでき、維持療法施行中である。上半規管裂隙症候群の裂隙を Biopex を用いた Capping 法で閉鎖し、有効性が確認された。下船病は 20～40 代が 78.8%、女性が 75.8% を占めた。落下、転倒、頸部打撲歴が 48.5% に見られ、4 名が脳脊髄液減少症と診断された。

D. 考察と結論

- ①VEMP 両側反応不良群で起立後に拡張期血圧の低下がみられたことと耳石器機能は加齢とともに低下することから、前庭障害症例の立ちくらみ様症状は前庭血管系反射の低下による可能性が考えられた。
- ②急性低音障害型感音難聴例で内耳循環を障害する基礎疾患が存在する場合、高度の聴力低下を示す可能性が考えられた。経過中に悪化することを念頭に置き経過観察すべきである。特発性難聴において、難聴の自覚からめまいの自覚までの期間が短い症例で前庭機能低下が強い傾向があった。原因としては、めまい出現までの期間が短いほうが前庭の代償が働きにくいこと、内耳の環境を整える膜タンパクやチャンネル等の障害がより強いこと、などが推定された。
- ③内耳自己免疫病の難治性めまいが前庭破壊後ステロイドの全身投与でコントロールできたことから、両者を組み合わせた治療法の有効性が示唆された。上半規管裂隙症候群の裂隙を閉鎖する Capping 法はめまいを抑制したが、長期予後は今後の課題である。下船病患者は、睡眠時間が制限したり昼寝ができないと体調が著しく悪化したりする。脳の疲労状態があると、乗り物中で適切な姿勢制御を取れず病的に適応し、静止空間に戻っても移動空間にいると脳が錯覚し続ける、と解釈した。

8. 良性発作性頭位めまい症 (BPPV) の診断と治療に関する研究 (鈴木、武田、土井、高橋正、長沼)

A. 目的

- ①モデル実験から、BPPVの病因と難治性クプラ結石症の最適の治療法を検索する。
- ②BPPVにおける内耳障害の有無がBPPVの治療効果と再発予防に及ぼす影響を検索する。
- ③BPPVのタイプ、治療方法と成績を解析し、経過良好群、再発群、難治群に分けて再発、難治化の原因を検索する。

B. 方法

- ①両生類の卵形囊モデルを使い、機械的振動による耳石の剥脱様式を観察した。正常と感覚細胞障害のある卵形囊モデルを対象とした。クプラ結石症に重力、回転、振動の3種の刺激を与え、どのような刺激がクプラから耳石塊を遊離させるのに効果的かを検索した。
- ②BPPVと内耳障害との関係では、自発眼振のある症例について下記の4項目を検討した。BPPVの患側と自発眼振の患側の一致、聴力に左右差があった場合、患側と聴力低下側の一致、BPPVの患側聴力と健側聴力との比較、自発眼振の患側聴力と健側聴力との比較。自発眼振のないBPPV症例は、下記の2項目について検討した。聴力に左右差があった場合、BPPVの患側と聴力低下側の一致、患側聴力と健側聴力との比較。
- ③後半規管型BPPV患者をEpley法施行群と薬物療法群の2群に、外側半規管型半規管結石症患者はLempert法施行群と薬物療法の2群に分けた。経過を良好群、再発群、難治例群の3群に分けて検討した。

C. 結果

- ①振動がクプラ結石症の耳石塊を遊離させるのに最も有効であった。クリスタ結石症が眼振消失のメカニズムになると考えた
- ②自発性眼振を認めたBPPV例は約30%あり、患側と自発眼振の患側が一致したのは約64%であった。患側聴力と健側聴力には有意な差を認めなかった。自発眼振のなかった症例では、聴力に左右差を認めたのは約38%であった。BPPVの患側と聴力低下側の患側が一致したのは約55%であった。
- ③BPPVの再発率は14.8%であった。タイプは後半規管型31例(58.5%)、外側半規管型半規管結石症15例(28.3%)、外側半規管型クプラ結石症5例(9.4%)であった。再発群では外側半規管型半規管結石症の比率が高い傾向があった。1回目の再発は同じ半規管が50.9%、同

側の他の半規管が22.6%、対側耳が26.4%であった。女性比率は1回目の再発では69.8%、2回目の再発では81.8%、3回目の再発では100%であった。再発回数が増えると平均年齢と女性比率が増加した。難治例は5.6%あった。平均年齢は68.3歳で、経過良好群に較べに高かった。タイプは後半規管型40.0%、外側半規管型半規管結石症5.0%、外側半規管型クプラ結石症45.0%であった。難治群では経過良好群に較べ感音難聴の比率が高かった。

D. 考察と結論

- ①感覚細胞障害のある場合に耳石が剥脱しやすく、再発性、難治性BPPVの背景として卵形囊障害が存在することがうかがわれた。クプラ結石症モデルにおいて、機械的振動がクプラから耳石塊を遊離させるのに最も有効で、理学療法に適用できると考えた。クリスタ結石がBPPV症状を変化させると考えられた。
- ②BPPV例において自発眼振を認め、内耳障害の存在が示唆された。治療にあたって、背景にある内耳障害を改善させることがBPPVの根治、再発予防に重要である。
- ③再発回数が増すにつれ、平均年齢と女性比率は増加した。更年期女性ではエストロゲンの減少がカルシウム代謝に影響し、卵形囊から耳石が遊離しやすくなる。エストロゲンレセプターは加齢とともに減少し、耳石の変化を招くと考察した。難治群では経過良好群に較べて平均年齢は有意に高く、感音難聴の比率も高かった。これは血流障害と関係している可能性がある。外側半規管型クプラ結石症では症状改善までに100日間以上要した症例があり、この原因はクプラ結石症だけで説明することは困難であり、クプラが血流障害により形態学的変化、例えばクプラの縮小などを起こしている可能性がある。再発例、難治例には、エストロゲン、カルシウム代謝、血流障害、クプラの変性などがかわることが考えられた。今後、これらの要因を改善することにより、BPPVの再発と難治化を防ぐ可能性が示唆された。

9. 難治性前庭疾患の遺伝子バンクプロジェクト(宇佐美)

A. 目的

メニエール病の関連遺伝子、遺伝子多型について解析し、病態解明と治療法開発に役立てる。遺伝性難聴における前庭機能に

ついて検索する。

B. 方法

全国の各施設からメニエール病患者遺伝子を収集し、遺伝子バンクとして管理・保管するプロジェクトを行っている。メニエール病患者約 180 名を対象に、メニエール病関連遺伝子を中心に相関解析を行った。疾患と関連が示唆された遺伝子多型については 2 次解析にて再評価した。GJB2 遺伝子変異による難聴例に温度刺激検査、CVEMP 検査を施行した。

C. 結果

1 次解析では、5 個の SNPs にメニエール病患者群とコントロール群との間に有意差を認められたが、2 次解析では有意差はなく再現性を認めなかった。GJB2 遺伝子変異による難聴例では CVEMP 異常が高率にみられ、球形嚢機能の障害が主と考えた。

D. 考察と結論

今回使用したサンプルや対象とした SNP の数は少なく、予備解析である。今後、解析対象人数と対象遺伝子を増やすことによってメニエール病発症に関与する遺伝子が同定できると期待される。遺伝性難聴例の前庭機能の検索によって前庭機能障害の遺伝学的メカニズムが検索できると考える。

10. 研究発表

1. 論文発表

研究代表者

- Otsuka K, Negishi M, Suzuki M, Inagaki T, Yatomi M, Konomi U, Kondo T, Ogawa Y: Experimental study on the aetiology of benign paroxysmal positional vertigo due to canalolithiasis: comparison between normal and vestibular dysfunction models. *J Laryngol Otol* 128:68-72, 2014
- Ogawa Y, Itani S, Otsuka K, Inagaki T, Shimizu S, Kondo T, Nishiyama N, Nagai N, Suzuki M: Intermittent positional downbeat nystagmus of cervical origin. *Auris Nasus Larynx* 41:234-237, 2014
- Nagai N, Ogawa Y, Hagiwara A, Otsuka K, Inagaki T, Shimizu S, Suzuki M: Ocular vestibular evoked myogenic potentials induced by bone-conducted vibration in patients with unilateral inner ear disease. *Acta Otolaryngol* 134:151-158, 2014
- Otsuka K, Suzuki M, Negishi M, Shimizu S, Inagaki T, Konomi U, Kondo T, Ogawa Y: Efficacy of physical therapy for intractable cupulolithiasis in experimental model. *J Laryngol Otol* 127:463-437, 2013
- Otsuka K, Ogawa Y, Inagaki T, Shimizu S, Konomi U, Kondo T, Suzuki M: Relationship between clinical features and therapeutic approach for benign paroxysmal positional vertigo outcomes. *J Laryngol Otol* 127: 962-967, 2013
- 鈴木 衛: めまいの診断・治療の今後の課題・展望. *Pharma Medica* 31: 59-63, 2013
- 小川恭生, 稲垣太郎, 鈴木 衛: めまい、ふらつきを訴える患者がきたら. *診断と治* 101: 102-107, 2013
- 小川恭生, 鈴木 衛: 夜間・救急外来での疾患鑑別法: めまい. *耳喉頭頸* 85: 74-78, 2013
- 稲垣太郎, 鈴木 衛, 大塚康司, 矢富正徳, 根岸美帆, 小川恭生: 循環障害モデルにおける末梢前庭器の形態変化. *Equilibrium Res* 72: 472-477, 2013
- 清水重敬, 鈴木 衛: 更年期におけるめまい. *ENTONI* 151: 20-26, 2013
- 許斐氏元、近藤貴仁, 鈴木 衛, 大塚康司, 稲垣太郎, 清水重敬, 小川恭生: 膜迷路障害モデルにおける前庭器の変化 —各半規管におけるクプラの変化の検討— *Equilibrium Res* 72: 478-484, 2013
- Suzuki M: Basic and clinical approach to BPPV based on model experiment results. SPIO Publish. Co. 2012
- Ogawa Y, Otsuka K, Shimizu S, Inagaki T, Kondo T, Suzuki M: Subjective vertical perception in patients with vestibular neuritis and sudden sensorineural hearing loss. *J Vestib Res* 22:205-211, 2012
- Inagaki T, Cureoglu S, Morita N, Terao K, Sato T, Suzuki M, Paparella MM: Vestibular system changes in sudden deafness with and without vertigo: A human temporal bone study. *Otol Neurotol* 33:1151-1155, 2012
- Kondo T, Suzuki M, Konomi U, Otsuka K, Inagaki T, Shimizu S, Ogawa Y: Changes in the cupula after disruption of the