

## 研究要旨

### 1) 難治化予防対策

A. 難治性メニエール病(メ病)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。発症早期から考え得る最善の保存的治療を模索し、速やかに軽快、治癒に導くことが重要である(罹病期間の短縮)。健常耳に聴力変動が生じた場合、ステロイド等で対処するとともに将来的な疾患経過、補聴対策の十分な説明が必要であると考えられた(後発耳聴力レベルの改善)。

B. 臨床的に難治性メ病一側例と診断された 237 例を、対側耳に無症候性内リンパ水腫が存在するか否かに群分けし、内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術後 5 年目までの両側メ病移行率を検討した。手術群は非手術群に比して、対側に内リンパ水腫を有さない一側メ病の両側メ病移行を抑制しないが、対側に無症候性内リンパ水腫を有する一側メ病の両側メ病移行を抑制した。

C. 保存治療と外科治療の間に位置する治療案として、メ病確実例 297 例に水分摂取、鼓膜チューブ留置、暗所睡眠の無作為化比較試験を施行し、治療前後の血中ストレス・ホルモン値の変化およびアンケートによるうつ傾向、ストレス傾向の変化を検討した。めまい発作完全抑制率 2 年および聴力悪化防止率 2 年について、対照群に対して 3 群とも有意に良好な結果であった。治療前後の血中抗利尿ホルモン値は、対照群に対して 3 群とも有意に減少した。一方、それ以外のストレス関連事象に有意な変化を認めなかった。メ病症例に対して何がしかの治療を施行したとき、血中抗利尿ホルモン値を効果的に減少させることができれば、現実に曝露されているストレスがそのままであっても、良好な治療成績を期待することができる、いわゆるストレス・ホルモン・マネジメントが有効である可能性が示唆された。

### 2) 難治例対応策

A. 難治性メ病 220 例に対して行ってき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 年にわたり対照群に比べて有意な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。

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

C. 難治性メ病に対する外科治療前に、内リンパ水腫の造影 MRI 画像評価を試みた。GE 製 3T MRI を使用し、ガドリニウム造影剤の鼓室内投与方法あるいは高用量ガドリニウム造影剤静注投与方法にて行った。画像による内リンパ水腫の検出率は鼓室内投与方法で 88%、静注投与方法で 78%と、従来の内リンパ水腫推定検査よりも高率であった。今後は治療効果の評価への応用が期待されるが、普遍的な定量性の確立を急ぐ必要がある。

D. TRPV1 は侵害受容体として知られており、痛み、炎症、酸や熱などに応答して活性化する。TRPV1 が小動物のらせん神経節や前庭神経節にも発現していることを、RT-PCR、in situ hybridization、免疫染色で形態学的、分子生物学的に分子発現を確認しつつ、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。めまい、耳鳴の分子生物学的発症機序の解明に近づくとともに、薬物治療のヒントになると考えられた。

## A. 研究目的

### (1) 難治化予防対策

難治化予防対策1として、難治性メニエール病の精神状態に影響を及ぼす背景因子を検討し、治療していくに際して注意すべき事項を明らかにした。

難治化予防対策2として、臨床的に一側メニエール病の症例に水腫検査を施行し、対側に内リンパ水腫の有無を確認したのち、内リンパ嚢手術が対側発症を予防できるかを明らかにした。

難治化予防対策3として、難治例に対して外科治療を行う前に、外科治療を回避できる治療法が待ち望まれる。いくつかの治療案を含む、無作為化比較試験を施行した。

### (2) 難治例対応策

難治例対応策1として、内リンパ嚢を薬物投与経路と見立てた内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術を施行し、対照群と比較した超・長期治療成績を検討した。

難治例対応策2として、両側化したメニエール病の症例に内リンパ嚢手術を施行し、術側耳のめまい発作抑制、難聴進行予防に有効であるかを検討した。

難治例に対して外科治療施行前に、造影MRIにて内リンパ水腫の画像評価を試みた。メニエール病の診断的価値を検討するとともに、将来的には治療効果の評価への応用を期待する。

基礎研究では、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、新規治療の開発を目指す。

## B. 研究方法

### (1) 難治化予防対策

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、背景因子との相関は単変量解析、多変量解析を用いて検討した。

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

厚労省前庭機能異常班のメニエール病診療ガイドラインにしたがい、臨床的にメニエール病

と確定診断し、一般的な薬物治療を4-8週間施行した。その段階で、治療前後のめまい・難聴症状の改善が認められない症例に対して、コンピュータ無作為抽出により、そのまま最善の内服治療を続行するI群、0.035%<sup>1</sup>/日の水分摂取+内服のII群、鼓膜チューブ留置+内服のIII群、6-7時間/日の暗所睡眠+内服のIV群に群分けし、AAOHNSの治療効果判定基準にしたがい、治療2年後の成績を検討した。

### (2) 難治例対応策

厚労省前庭機能異常班のメニエール病診療ガイドラインにしたがい、臨床的に難治性メニエール病と確定診断し、AAOHNSの治療効果判定基準にしたがい、内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術の術後2年から13年までの有効性を対照群と比較検討した。

厚労省前庭機能異常班のメニエール病診療ガイドラインにしたがい、臨床的に難治性メニエール病両側例と確定診断し、AAOHNSの治療効果判定基準にしたがい、内リンパ嚢高濃度ステロイド挿入術の術後2年の有効性を両側例対照群と比較検討した。

メニエール病確実例および遅発性内リンパ水腫確実例を対象に、GE製3T MRIを使用し、2D-FLAIR像2mm厚にて内リンパ腔の面積を評価した。3D-CISS像を内耳形態の参照とした。造影剤に関しては、8倍希釈したガドリニウム造影剤の鼓室内投与法、あるいは高用量ガドリニウム造影剤静注投与法を用いた。

基礎研究ではWistarラット(雄、8週齢)を用いた。in situ hybridization法は、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、固定処理等ののちcRNAプローブでhybridizationした。Caイメージング法は、AQUACOSMOS system (Hamamatsu Photonics)を用いて、primary cultureしたラット前庭神経節細胞を、Fura2でloadingし吸光度( $\Delta 340$ 、 $\Delta 380$ )のレシオを計測した。

ヒトを対象とする研究および動物を対象とする研究はいずれも、倫理委員会の承認を得て、患者にICを施行し承諾を得て進めた。

## C. 研究結果

### (1) 難治化予防対策

難治性メニエール病の一側罹患156例の約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。

多変量解析では、CMI、SDS両者とも、罹病期間、後発耳聴力レベルの2因子と、互いに独立して有意な相関を示した。

臨床的に難治性メニエール病一側例と診断された237例(手術群179例、非手術群58例)を、対側耳に無症候性内リンパ水腫が存在するか(手術群35例、非手術群18例)否か(手術群144例、非手術群40例)に群分けし、5年目の両側メニエール病移行率を検討した。手術群は非手術群に比して、対側に内リンパ水腫を有さない一側メ病の両側メ病移行を抑制しないが、対側に無症候性内リンパ水腫を有する一側メ病の両側メ病移行を抑制した。

メニエール病確実例297例を、そのまま薬物治療を続行する群、水分大量摂取指導する群、鼓膜チュービングを施行する群、暗所睡眠指導する群の4群に分け、無作為化比較試験を施行した。後者3群はいずれも薬物治療のみより、めまい・難聴に有効であった。

## (2)難治例対応策

難治性メニエール病220例に対する内リンパ囊高濃度ステロイド挿入術のめまい発作完全抑制率は、観察期間内において施行群は非施行群より有意に良好であった。聴力改善率は術後13年目には両群間に有意差を認めなかったが、聴力温存率は観察期間を通して施行群は非施行群より有意に良好であった。

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

内耳造影MRIで蝸牛・前庭のいずれかの内リンパ水腫を検出できた割合は、鼓室内投与法で88%、静注投与法で78%であった。

基礎研究ではin situ hybridization法およびCaイメージング法の両者により、TRPV1遺伝子が前庭神経節において発現し機能していることが証明された。

## D. 考察および結論

### (1)難治化予防対策

難治化予防では、メニエール病の精神状態をケアすることが重要である。発症早期から考え得るいくつかの保存的治療により速やかに軽快、治癒に導くことが重要である。保存的治療に抵抗を示す場合、機を逸せずして外科治療等の次の治療法を模索することが重要である。健常耳に聴力変動が生じた場合、ス

テロイド等で対処するとともに、将来的な疾患経過、補聴対策の十分な説明が必要である。

難治化予防では、メニエール病の両側化を阻止することが重要である。臨床的に一側にのみ発症し両側に内リンパ水腫を有するメニエール病に対して、内リンパ囊高濃度ステロイド挿入術を施行すると、術後5年の範囲では非手術群に比べ有意に対側発症を予防することがわかった。症状が一側にのみ限局している間に、何某かの有効な治療法を見出す必要があると考える。

薬物治療と外科治療の間に位置する治療法を模索するため、そのまま薬物治療を続行する群、水分大量摂取指導する群、鼓膜チュービングを施行する群、暗所睡眠指導する群の4群に分け、2010-2012年に無作為化比較試験を施行した。後者3群はいずれも薬物治療のみより、めまい・難聴に有効であった。その際、ストレス指標となる血液検査、アンケートの中で、血中抗利尿ホルモン値のみが有意に減少していた。ストレスはそのままであっても、ストレス・ホルモンをマネジメントすることが重要である可能性が示唆された。

### (2)難治例対応策

難治性メニエール病に対する内リンパ囊経由の高濃度ステロイド局所治療が、10年以上の長期に観察してもめまい・難聴に有効であった。現在は上記治療をさらに改良し、手術時の後鼓室開放により、蝸牛窓経由のステロイド局所投与も併用している。

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

### (3)内リンパ水腫検査

内耳造影MRI画像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より有用であることが期待される。現在、MRI画像処理による普遍的な内リンパ水腫の定量性を試みている。

### (4)内耳基礎研究

基礎研究の結果から、前庭神経節のTRPV1がCa<sup>++</sup>チャン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により転写亢進されることがわかった。前庭神経系におけるTRPV1は、前庭系への侵害刺激からの治癒機転に関わる可能性が考えられる。めまい発症機序の解明、新規治療の開発へと応用を進めていきたい。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- Kamakura-T, Ishida-Y, Nakamura-Y, Yamada-T, Kitahara-T, et al: Functional expression of TRPV1 and TRPA1 in rat vestibular ganglia. *Neurosci Lett* 552: 92-97, 2013.
- Furukawa-M, Kitahara-T, Horii-A, Uno-A, Imai-T, et al: Psychological condition in patients with intractable Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 133: 584-589, 2013.
- Imai-T, Masumura-C, Takeda-N, Kitahara-T, Uno-A, et al: Pseudo-anterior canalolithiasis. *Acta Otolaryngol* 133: 594-599, 2013.
- Uno-A, Imai-T, Watanabe-Y, Tanaka-H, Kitahara-T, et al: Changes in endolymphatic hydrops after sac surgery examined by Gd enhanced MRI. *Acta Otolaryngol.* 133: 924-929, 2013.
- Fukushima-M, Kitahara-T, Horii-A, Inohara-H: Effects of endolymphatic sac decompression surgery on endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol* 133: 1292-1296, 2013.
- Kitahara-T, Fukushima-M, Uno-A, Imai-T, Ohta-Y, et al: Long-term results of endolymphatic sac drainage with local steroids for intractable Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx* 40: 425-430, 2013.
- Ozono-Y, Kitahara-T, Tomiyama-Y, Nishiike-S, Morita-H, et al: Differential diagnosis of vertigo and dizziness at the emergency department. *Acta Otolaryngol* 134: 140-145, 2014.
- Okamoto-H, Fukushima-M, Teismann-H, Lagemann-L, Kitahara-T, et al: Constraint-induced music therapy for sudden sensorineural hearing loss – a pilot study. *Scientific Reports*, in press.
- Kitahara-T, Horii-A, Imai-T, Ohta-Y, Morihana-T, et al: Does endolymphatic sac decompression surgery prevent bilateral development of unilateral Meniere's disease? *Laryngoscope*, in press.
- 宇野敦彦、堀井 新、今井貴夫、大崎康宏、鎌倉武史、北原 紘ら: 内リンパ水腫診断における内耳造影 MRI の有用性—造影剤投与方法による比較と蝸電図・グリセロールテストとの比較. *日耳鼻* 116: 960-968, 2013.
- 大藪芳之、北原 紘、福嶋宗久、道場隆博、今井隆介: 外リンパ瘻疑い例に対する手術治療成績の検討. *Equilibrium Res.* 72: 91-96, 2013.
- 北原 紘: 総説: 内リンパ水腫と水代謝・基礎から臨床まで—メニエール病におけるストレス・ホルモンと内リンパ嚢・水代謝—. *Equilibrium Res* 72: 268-273, 2013
- 北原 紘: 最新の診療ナビ III. めまい診療ナビ 1. メニエール病. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 84: 71-76, 2012
- 北原 紘: 急性難聴の鑑別とその対処—すべてが内リンパ水腫か?—. *耳鼻咽喉科日常診療スーパーガイド3巻* (高橋晴雄編) 中山書店: 198-201, 2012
- 北原 紘、武田憲昭: メニエール病・遅発性内リンパ水腫の薬物治療. “知りたい” めまい “知っておきたい” めまい薬物治療. (肥塚 泉編) 全日本病院出版会: 88-94, 2012
- Horii-A, Nakagawa-A, Uno-A, Kitahara-T, Imai-T, Nishiike-S, Takeda-N, Inohara-H: Implication of substance P neuronal system in the amygdala as a possible mechanism for hypergravity-induced motion sickness. *Brain Res.* 1435: 91-98, 2012
- Kitahara-T, Horii-A, Uno-A, Imai-T, Okazaki-S, Kamakura-T, Takimoto-Y, Inohara-H: Changes in beta-2 adrenergic receptor and AMP-activated protein kinase alpha-2 subunit in the rat vestibular nerve after labyrinthectomy. *Neurosci. Res.* 72: 221-226, 2012
- Higashi-Shingai-K, Imai-T, Uno-A, Horii-A, Nishiike-S, Kitahara-T, Inohara-H: 3D analysis of spontaneous upbeat nystagmus in a patient with astrocytoma in cerebellum. *Auris Nasus Larynx* 39: 216-219, 2012

- Imai-T, Takeda-N, Uno-A, Horii-A, Kitahara-T, Nishiike-S, Higashi-shingai-K, Inohara-H: Benign paroxysmal positional vertigo showing sequential translations of four types of nystagmus. *Auris Nasus Larynx* 39: 544-548, 2012
  - 北原 紘: メニエール病の治療. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 83: 27-33, 2011
  - Horii-A, Osaki-Y, Kitahara-T, Imai-T, Uno-A, Nishiike-S, Fujita-N, Inohara-H: Endolymphatic hydrops in Meniere's disease detected by MRI after intratympanic administration of gadolinium: in comparison with sudden deafness. *Acta Otolaryngol.* 131: 602-609, 2011
  - Kitahara-T, Maekawa-C, Kizawa-K, Kamakura-T, Horii-A, Inohara-H: Endolymphatic sac tumor with overexpression of V2 receptor and inner ear hydrops. *Acta Otolaryngol.* 131: 951-957, 2011
  - Higashi-Shingai-K, Imai-T, Kitahara-T, Uno-A, Ohta-Y, Horii-A, Nishiike-S, Kawashima-T, Hasegawa-T, Inohara-H: Diagnosis of subtype and affected ear of benign paroxysmal positional vertigo using questionnaire. *Acta Otolaryngol.* 131: 1264-1269, 2011
  - Kitahara-T, Horii-A, Mishiro-Y, Kawashima-T, Imai-T, Nishiike-S, Inohara-H: Low-tone air-bone gaps after endolymphatic sac surgery. *Auris Nasus Larynx* 38: 178-184, 2011
  - Horii-A, Miyabe-J, Osaki-Y, Kitahara-T, Imai-T, Uno-A, Nishiike-S, Fujita-N, Inohara-H: Secondary endolymphatic hydrops following sudden deafness detected by MRI after intratympanic administration of gadolinium. *J Int. Adv. Otolaryngol.* 7: 425-429, 2011
2. 学会発表
- Kamakura-T, Ishida-Y, Nakamura-Y, Yamada-T, Kitahara-T, et al: Functional analysis of TRPA1 and TRPV1 channels in rat vestibular ganglia. 36th Annual ARO Midwinter Meeting in Maryland, February, 2013.
  - Kitahara-T: Acute vestibular peripheral vertigo at ER. 20th IFOS in Seoul, Symposium of acute spontaneous vertigo: evaluation at ER, June, 2013.
  - Takimoto-Y, Imai-T, Kitahara-T, Inohara-H: Evaluation of eye movements in eccentric rotation on three dimensional VOR in human. 20th IFOS in Seoul, June, 2013.
  - Imai-T, Kitahara-T: Failure of liberatory maneuvers in BPPV. 29th Politzer Society Meeting in Antalya, Symposium of ask to the experts, November, 2013.
  - 大藁芳之、北原 紘、福嶋宗久、道場隆博、今井隆介ら: 当院救急外来におけるめまい疾患の検討. 第114回日本耳鼻咽喉科学会総会、H25.05.
  - 福嶋宗久、北原 紘、道場隆博、大藁芳之、今井隆介ら: 内リンパ水腫手術後のめまい発作完全抑制症例に関する検討. 第114回日本耳鼻咽喉科学会総会、H25.05.
  - 古川雅史、北原 紘、伊東真人、宇野敦彦、今井貴夫ら: 難治性メニエール病の手術または保存治療効果に与える心理面の影響. 第114回日本耳鼻咽喉科学会総会、H25.05.
  - 北原 紘、古川雅史、今井貴夫、猪原秀典: 難治性メニエール病の治療効果に与える心理面の影響. 第5回耳鼻咽喉科心身医学会、H25.10.
  - 北原 紘、今井貴夫、鎌倉武史、滝本泰光、大藁芳之ら: 対側に無症候性内リンパ水腫を持つ一側メニエール病の両側移行に関して. 第72回日本めまい平衡医学会、H25.11.
  - 宇野敦彦、堀井 新、今井貴夫、北原 紘、鎌倉武史ら: 内耳造影MRI検査による前庭水腫の評価について. 第72回日本めまい平衡医学会、H25.11.
  - 岩本依子、今井貴夫、北原 紘、堀井 新、宇野敦彦ら: 240Hz-VOGシステムによるbow-tie眼振の記録・解析. 第72回日本めまい平衡医学会、H25.11.
  - 増村千佐子、今井貴夫、北原 紘、岡崎鈴代、堀井 新ら: 方向交代性下向性眼振の減衰型と持続型の鑑別に要する必要十分な眼振観察時間の検討. 第72回日本めまい平衡医学会、H25.11.
  - 真貝佳代子、今井貴夫、北原 紘、西池季

- 隆、堀井 新ら：BPPV の問診による診断—外側半規管型と後半規管型の鑑別—。第 72 回日本めまい平衡医学会、H25. 11.
- 伊賀朋子、北原 紘、今井貴夫、猪原秀典、堀井 新：神経耳科疾患における ENG 及び重心動揺について。第 72 回日本めまい平衡医学会、H25. 11(最優秀ポスター賞)。
  - 北原 紘、福嶋宗久、道場隆博、大菌芳之、今井隆介：メニエール病患者の精神心理に影響を与える因子の検討。第 30 回日本生理心理学会、2012. 05
  - 北原 紘、福嶋宗久、道場隆博、大島和也、大菌芳之：難治例に対する内リンパ嚢開放・ステロイド局所投与および再発例に対する後鼓室開放・蝸牛窓ステロイド留置。第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会、2012. 05
  - 古川雅史、北原 紘、笹井久徳、北村公仁、伊東真人、三代康雄、阪上雅史、猪原秀典：難治性メニエール病における精神疾患の合併。第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会、H24. 05
  - 日尾祥子、音在信治、鎌倉 綾、山戸章行、宮口 衛、北原 紘：聴神経腫瘍における精神疾患の合併。第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会、2012. 05
  - 宇野敦彦、堀井 新、大崎康宏、鎌倉武史、今井貴夫、滝本泰光、西池季隆、北原 紘、猪原秀典：難治性メニエール病の内耳造影 MRI 所見。第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会、2012. 05
  - 福嶋宗久、北原 紘、道場隆博：続発性内リンパ水腫と考えられた 2 症例に対する外科治療の経験。第 74 回耳鼻咽喉科臨床学会、2012. 07
  - 北原 紘、木澤 薫、福嶋宗久、道場隆博、大菌芳之、今井隆介、富山要一郎、Carey D. Balaban: サリチル酸投与時のラットらせん神経節における TRPV1、BDNF の発現動態。第 1 回耳鳴り・難聴カンファレンス、2012. 08
  - 鎌倉武史、石田雄介、中村雪子、山田貴博、北原 紘、滝本泰光、堀井 新、宇野敦彦、今井貴夫、岡崎鈴代、猪原秀典、島田昌一：前庭神経節における TRPV1、TRPA1 受容体の発現について。第 30 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会、2012. 08
  - 北原 紘、道場隆博、福嶋宗久、大菌芳之、今井隆介：内リンパ嚢開放術後再発例に対する後鼓室開放・蝸牛窓ステロイド留置の試み。第 22 回日本耳科学会、2012. 10
  - 古川雅史、北原 紘、猪原秀典、三代康雄、阪上雅史、伊東真人：難治性メニエール病における精神症状の危険因子について。第 4 回耳鼻咽喉科心身医学会、2012. 10
  - 北原 紘、宇野敦彦、今井貴夫、前川千絵、猪原秀典、堀井 新、土井勝美：ヒト内リンパ嚢のストレス感受性と水代謝。第 71 回日本めまい平衡医学会、2012. 11
  - 福嶋宗久、大菌芳之、今井隆介、北原 紘：外傷後の難治性めまい症例に対する外科治療。第 71 回日本めまい平衡医学会、2012. 11
  - 今井貴夫、宇野敦彦、西池季隆、武田憲昭、堀井 新、北原 紘、真貝佳代子、増村千佐子、岡崎鈴代、鎌倉武史、滝本泰光、猪原秀典：中枢性方向交代性上向性眼振と末梢性方向交代性上向性眼振の鑑別。第 71 回日本めまい平衡医学会、2012. 11
  - 鎌倉武史、北原 紘、宇野敦彦、今井貴夫、増村千佐子、岡崎鈴代、滝本泰光、猪原秀典：ラットに対する塩化カリウム溶液鼓室内注入による眼振誘発とその経時的変化について。第 71 回日本めまい平衡医学会、2012. 11 (最優秀ポスター賞)
  - 北原 紘、柿木章伸、長沼英昭、渡辺行雄：内リンパ水腫と水代謝—基礎から臨床まで—。第 71 回日本めまい平衡医学会・シンポジウム「内リンパ水腫と水代謝」、H24. 11
  - 大菌芳之、北原 紘、福嶋宗久、道場隆博、今井隆介、富山要一郎。めまい疾患への救急外来対応に関する研究。第 60 回日本職業・災害医学会、2012. 12
  - Uno-A, Horii-A, Imai-T, Kitahara-T, Kamakura-T, Takimoto-Y, Osaki-Y, Watanabe-Y, Tanaka-H, Inohara-H: Endolymphatic hydrops detected by inner ear Gd-enhanced MRI, ECochG or glycerol test. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012
  - Kamakura-T, Ishida-Y, Nakamura-Y, Yamada-T, Kitahara-T, Takimoto-Y, Horii-A, Uno-A, Imai-T, Okazaki-S, Inohara-H, Shimada-S: Functional expression of TRPA1 and TRPV1 in rat vestibular ganglia. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012
  - Kitahara-T, Fukushima-M, Michiba-T,

- Ozono-Y, Imai-R, Horii-A, Uno-A, Imai-T, Okazaki-S, Kamakura-T, Takimoto-Y, Inohara-H, Balaban-CD: Adrenergic signaling in the rat eighth nerve after labyrinthectomy. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012
- Imai-T, Masumura-C, Takeda-N, Kitahara-T, Uno-A, Horii-A, Nishiike-S, Shingai-Higashi-K, Okazaki-S, Kamakura-T, Takimoto-Y, Inohara-H: Differential diagnosis of pseudo-anterior canal type of benign paroxysmal positional nystagmus originating in posterior canal from true anterior canal type of benign paroxysmal positional nystagmus. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012
  - Takimoto-Y, Imai-T, Takeda-N, Uno-A, Horii-A, Kitahara-T, Nishiike-S, Koizuka-I, Shingai-K, Masumura-C, Okazaki-S, Kamakura-T, Maekawa-C, Inohara-H: Three-dimensional vestibulo-ocular reflex in eccentric rotation can evaluate the otolith function in humans. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012
  - Okazaki-S, Nishiike-S, Watanabe-H, Imai-T, Uno-A, Kitahara-T, Horii-A, Takeda-N, Inohara-H. Postural habituations to repeated optic flow stimulation in gait termination. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012
  - Iwamoto-Y, Imai-T, Takeda-N, Uno-A, Horii-A, Kitahara-T, Nishiike-S, Higashi-Shingai-K, Masumura-C, Okazaki-S, Kamakura-T, Takimoto-Y, Inohara-H: Translation from continuous horizontal nystagmus to geotropic positional nystagmus. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012
  - 前川千絵、木澤 薫、岡崎鈴代、鎌倉武史、宇野敦彦、今井貴夫、西池季隆、猪原秀典、北原 紘、堀井 新: メニエール病患者の内リンパ嚢における V2 受容体および AQP2 水チャネルの発現動態と分子局在について. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会、2011.05
  - 今井貴夫、増村千佐子、宇野敦彦、西池季隆、堀井 新、北原 紘、武田憲昭、猪原秀典: 真の前半規管型良性発作性頭位めまい症と偽前半規管型良性発作性頭位めまい症との鑑別. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会、2011.05
  - 真貝佳代子、今井貴夫、武田憲昭、宇野敦彦、西池季隆、堀井 新、北原 紘、猪原秀典: 中枢性上眼瞼向き眼振と末梢性上眼瞼向き眼振の鑑別. 第 70 回日本めまい平衡医学会、2011.11
  - 岡崎鈴代、西池季隆、今井貴夫、堀井 新、北原 紘、宇野敦彦、鎌倉武史、滝本泰光、武田憲昭、猪原秀典、渡邊 洋: 仮想現実による動的視覚環境が頭部偏位と眼球運動に与える影響. 第 70 回日本めまい平衡医学会、2011.11
  - 今井貴夫、滝本泰光、宇野敦彦、西池季隆、堀井 新、北原 紘、鎌倉武史、武田憲昭、猪原秀典: 先天性眼振の 240Hz 眼球運動三次元解析. 第 70 回日本めまい平衡医学会、2011.11
  - 宇野敦彦、堀井 新、鎌倉武史、今井貴夫、北原 紘、滝本泰光、岡崎鈴代、大崎康宏、猪原秀典: 内リンパ水腫診断における内耳造影 MRI 検査の当科の現状. 第 70 回日本めまい平衡医学会、2011.11
  - 岩本依子、今井貴夫、真貝佳代子、北原 紘、宇野敦彦、西池季隆、堀井 新、猪原秀典: BPPV の患側とサブタイプを問診だけでどの程度診断できるか. 第 70 回日本めまい平衡医学会、2011.11
  - 滝本泰光、今井貴夫、武田憲昭、宇野敦彦、西池季隆、堀井 新、北原 紘、鎌倉武史、肥塚 泉、猪原秀典: 偏中心性回転を用いた耳石器機能の検討. 第 70 回日本めまい平衡医学会、2011.11
  - Kitahara-T, Kajikawa-H, Fukushima-M, Ohata-K, Ozono-Y: Psychological condition in patients with acoustic neuroma. 6th International Conference on Acoustic Neuroma in Los Angeles, June, 2011
  - Kitahara-T, Maekawa-C, Okazaki-S, Kamakura-T, Imai-T, Uno-A, Horii-A, Inohara-H: Stress hormone sensitivity and endolymphatic hydrops. AAO-HNS Annual Meeting & OTO EXPO in San Francisco, September, 2011
  - Hio-S, Kitahara-T, Kamakura-T, Imai-T,

Uno-A, Horii-A, Morihana-T, Inohara-H:  
Mental status in patients with  
vestibular schwannoma. AAO-HNS Annual  
Meeting & OTO EXPO in San Francisco,  
September, 2011

• Imai-T, Masumura-C, Takeda-N, Uno-A,  
Nishiike-S, Horii-A, Kitahara-T,  
Takimoto-Y, Okazaki-S, Kamakura-T,  
Inohara-H: Differential diagnosis of true  
and pseudo-anterior canal type of benign  
positional nystagmus. 11th Japan-Taiwan  
Conference on Otolaryngology-HNS in Kobe,  
December, 2011

**F. 知的財産権の出願・登録状況**  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
とくになし。
2. 実用新案登録  
とくになし。
3. その他  
とくになし。

**G. 健康危険情報について**  
とくになし。

**研究要旨** アミノ配糖体系抗菌薬を鼓室内に投与して一側前庭機能を廃絶させる治療法は、難治性めまい症例に対して古くから行なわれてきた。近年、難治性メニエール病に対して少量のゲンタマイシンを鼓室内に投与することによってめまいが良好にコントロールされ、しかも聴力障害が少ないことが報告され注目を浴びている。今回我々は、難治性のメニエール病（7症例）に対して、ゲンタマイシン鼓室内注入療法を施行し、治療前後の聴力経過、めまい・ふらつきに関するアンケート調査を行った。アミノ配糖体系抗菌薬を鼓室内に投与方法には、一定量を数日かけて投与する方法（shot gun法）と患者の反応を見ながら少量ずつ期間をおいて投与する方法（titration法）の2通りがある。今回はshot gun法を用いた。鼓膜換気チューブ留置後、入院のうへ、pHを調整したゲンタマイシン40 mg/ml、0.65 mlを1 ml（ゲンタマイシン26 mg）を1日3回、4日間連続投与してこれを1クールとした。6症例に対しては1クール、1症例についてはコントロール不良のため2クール施行した。Shot gun法施行後、群発していためまい発作は全症例で消失あるいは減少した。またアンケート調査の結果も、全症例で改善傾向を示した。Shot gun法施行前後の患側耳、気導聴力は、3症例（43%）で難聴を認めなかったものの、2クールを施行した1症例、他3症例の計4症例（57%）で、高音域を中心に聴力低下をきたした。追跡調査期間内に、投与終了後も難聴が進行するdelayed ototoxicityは、全症例で認めなかった。施行後2症例で、両側メニエール病に移行したが、1例は追加の内服加療および対側耳鼓膜換気チューブ留置にてめまい発作のコントロールがついている。また1例は対側の難聴を回復しているが、めまいの自覚は乏しい。施行後は全症例で麻痺性眼振を認め、前庭破壊されていると考えられた。高度難聴をきたした症例はなかったが、半数以上に難聴を認め、不可逆的な蝸牛障害を来す可能性のある薬剤である点から、安易に選択することは避けるべきと考える。難治性メニエール病に対する治療法の選択肢とはなり得るが、titration法、ならびに内リンパ嚢手術との比較検討や、経過観察期間を延長した長期成績についての検討ならびに、投与量、投与回数の検討をする必要があると考えられた。

## A. 研究目的

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

## B. 研究方法

対象は、2010年4月1日～2013年9月30日の24ヵ月間に聖マリアンナ医科大学を受診し、ゲンタマイシン鼓室内注入療法（shot gun法）を施行した一側性のメニエール病（7症例）である。保存的治療によってめまいのコントロールができず、日常生活に大きな支障をきたす状態が少なくとも6か月以上続く症例で、患側耳に難聴を有し、対側耳については聴力正常かつ前庭機能の著しい低下を認めない症例を対象とした。各々の疾患の病態を説明し、考えうる治療選択肢すべてを提示して、ゲン

タマイシン鼓室内投与法の原理とその副作用について説明し、これに対する承諾を得た上で治療を行った。

症例：（症例1）48歳 男性 平成17年8月発症の右メニエール病、（症例2）29歳 男性 平成19年1月発症の右メニエール病、（症例3）51歳 女性 平成20年1月発症の左メニエール病、（症例4）33歳 女性 平成21年10月発症の左メニエール病、（症例5）74歳 男性 平成20年8月発症の右メニエール病、（症例6）42歳 男性 平成17年8月発症の右メニエール病、（症例7）43歳 男性 平成19年12月発症の右メニエール病。

症例1～3、5～7に対しては1クール、症例4に対しては2クール施行した。施行前後（1か月後、3か月後、6か月後、1年後、2年後、3年後）に聴力検査とアンケート調査を行った。

鼓膜換気チューブを患側耳に留置したのち、

入院のうえ、ゲンタマイシン40 mg/ml、0.65 mlにメイロン® (7%重炭酸ソーダ) 0.35 mlを加えてpHを調整した溶液1 ml (ゲンタマイシン26mg)を、23 Gカテランシン、1 ccの注射シリンジで換気チューブより鼓室内へ注入した。注入後、唾液を嚥下しないように指示し、仰臥位かつ、下顎を軽く挙上させた姿勢で患耳を上にして20分間安静を保った。1日3回、4日間連続投与し、1クールとした。上記治療で再発し、めまい発作が再発した場合は、同様のプロトコルで2クール目を施行した

アンケート調査は、西池ら(日耳鼻 98:1995)が多変量解析を用いてめまい患者のアンケート調査用にまとめたものから5因子[1.めまいによる社会活動性の障害、2.めまいを増悪させる身体の動き(頭位、視覚)、3.めまいによる身体行動の制限、4.めまいによる感情の障害、5.めまいによる対人関係の障害]15項目について質問形式で行い、最後に、総評と、現在の健康状態について回答する形式で行った。回答の選択肢は、『いつも、しばしば、時々、まれに、まったく、わからない』の6段階評価で、各々を5点~1点、『わからない』を3点と点数化した。各因子が3項目ずつあるので、最高15点、最低3点として評価した。

### C. 研究結果

Shot gun法を施行後、群発していためまい発作は全症例で消失あるいは減少した。またアンケート調査の結果は、症例6でめまいを増悪させる身体の動き、身体行動の制限において不変の他はすべて改善。また総評、健康状態についても7症例すべてで改善を認めた。西池らの報告では、メニエール病患者はその他のめまい患者に比し、因子1:社会活動性の障害、因子5:対人関係の障害が高値を示す傾向があり、同様の結果を示した。継時的に見てみると、完全にコントロールが付いた症例ではそれらが比較的速やかにかつ著名に改善する傾向であった。逆に因子2:めまいを増悪させる身体の動きや、因子3:身体行動の制限については、コントロールが付く症例でも、比較的時間をかけて改善していく傾向を認めた。施行後、全症例で麻痺性眼振を認めた。Shot gun法施行前後の患側耳、気導聴力は、3症例(43%)で難聴を認めなかったものの、2クールを施行した1症例、他3症例の計4症例(57%)で、6分法で10.0-24.2dB(17.3dB)の聴力低

下をきたした。追跡調査期間内に、投与終了後も障害が進行するdelayed ototoxicityは、全症例で認めなかった。7症例中2例(28.6%)で施行後、両側メニエール病に移行した。

### D. 考察

Shot gun法のめまいの改善率は、過去の報告によると80-100%と極めて良好である。今回、我々が検討を加えた症例においても、群発していためまい発作は全症例で消失あるいは減少した。全症例で麻痺性眼振を認め、Shot gun法により前庭破壊が十分されていると考えられた。3年程度の経過では、十分なめまい発作の改善および日常生活の改善が得られると考える。施行後2症例については、両側メニエール病に移行したが、1例は内服および施行対側耳への鼓膜換気チューブ留置にて現在めまい発作のコントロールがついている。1例は対側耳の難聴を繰り返しているが、めまいの自覚は乏しい。10~30%で両側メニエール病に移行する可能性があるとの報告もあるが、保存的加療でコントロールがつかないめまい発作が改善し、長期にわたり医療から解放される可能性が高いことを考慮すると、Shot gun法は、患者の日常生活改善を目指すために、難治例に対する治療法の選択肢として考えられた。聴力障害に関して過去の報告では12-75%とばらつきがあり、当院では7例中4例(57%)で高音域での聴力障害を認めた。高度難聴をきたした症例はなく、難聴も高音域が中心であった。しかしながら、個人差はあるものの、半数以上に難聴を認め、容量依存的に蝸牛障害を来し得る薬剤である点から、投与回数、投与量については検討が必要であると考えた。

### E. 結論

今回我々は、コントロール不良の一側メニエール病に対してゲンタマイシン鼓室内注入療法(shot gun法)を施行し、その短期成績について検討を加えた。難治症例に対しゲンタマイシン鼓室内注入療法(shot gun法)は、めまい発作をコントロールすることが可能であった。高度感音難聴を来した症例はなく、delayed ototoxicityも認めず、難治性メニエール病に対する治療法の一つとなり得るが、安易に選択することは避けるべきと考えられた。今後、titration法、内リンパ嚢手術との

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・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 116:147-153, 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 106: 289-295, 2013
- ・肥塚 泉：メニエール病. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 85: 248-251, 2013
- ・肥塚 泉：良性発作性頭位めまい症. Medical Practice 30: 1102-1103, 2013
- ・肥塚 泉：メニエール病. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 85: 670-674, 2013
- ・Sugita-Kitajima Akemi, Izumi Koizuka : Evaluation of the vestibulo-ocular reflex using sinusoidal off-vertical axis rotation in patients with canal paresis. Auris Nasus Larynx. 2013 Jul 20. pii: S0385-8146(13)00145-4.
- ・肥塚 泉：【めまい-Vertigo, Dizziness or Else?】前庭動眼反射と温度刺激検査. Clinical Neuroscience 30: 53-55, 2012
- ・肥塚 泉：【めまい診療の最前線】乗り物酔いと地震酔い. 日本医師会雑誌 140:2062, 2012
- ・肥塚 泉：【頭痛・めまい 実地医家のための日常診療のすべて】トピックス 耳石とめまい. Medical Practice 29: 465-466, 2012
- ・三上公志、鈴木一輝、宮本康裕、深澤雅彦、肥塚 泉：体性感覚入力が半規管-眼反射に及ぼす影響. 聖マリアンナ医科大学雑誌 39: 27-33, 2011
- ・北島明美、肥塚 泉：持続するめまい感の検討. アンケート調査をもとに. Equilibrium Research 70: 159-166, 2011
- ・肥塚 泉：めまい診察の Up to Date. 練馬区医師会便り 521: 28-35, 2011

- ・肥塚 泉：【私の処方箋】耳科領域 片頭痛に伴うめまい. JOHNS: 27:1336-1337, 2011
- ・肥塚 泉：平衡障害の評価とリハビリテーション. 日本耳鼻咽喉科学会会報 114: 784-787, 2011
- ・肥塚 泉：ここに注目！知っているようで知らない疾患のトリセツ. Credentials 39: 14-15, 2011
- ・肥塚 泉：【治りにくい症状への対応】治りにくい浮動感・めまい. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 83: 997-1002, 2011
- ・肥塚 泉：【環境・生活習慣(病)・スポーツと耳鼻咽喉科】環境と耳鼻咽喉科疾患重力. JOHNS 27: 1857-1860, 2011

### 2. 学会発表

- ・深澤雅彦、宮本康裕、高津光晴、斎藤 晋、川上猛敬、肥塚 泉：メニエール病に対するゲンタマイシン鼓室内注入療法(shot gun法)の短期成績. 第155回日本耳鼻咽喉科学会神奈川県地方部会, 2011, 7, 神奈川県.
- ・深澤雅彦、三上公志、阿久津征利、斎藤 晋、宮本康裕、肥塚 泉：メニエール病に対するゲンタマイシン鼓室内注入療法(shot gun法)の短期成績. 第22回日本耳科学会総会・学術講演会, 2012, 10, 愛知.

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特になし

## H. 健康危険情報について 特になし

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

前庭機能異常に関する調査研究

疫学調査、メニエール病の診断と治療

分担研究者 将積日出夫 富山大学教授

研究要旨

1. メニエール病に関する疫学および臨床的調査研究

メニエール病の有病率、発症年齢分布、性差等に関する調査研究が行われた。2011-2013年調査では平均有病率および罹患率は人口10万人対85人および人口10万人対7人と推定され、性差は女性優位、高齢新規発症患者の増加傾向が確認された。

2. 難治性内リンパ水腫疾患（メニエール病、遅発性内リンパ水腫）に対する中耳加圧療法の治療経験

内リンパ水腫疾患患者で保存的治療に抵抗する難治例に対する中耳加圧療法の有用性を検討した。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あり、その治療効果は同等であり、治療実態調査からは、より低侵襲な鼓膜マッサージの使用頻度が高いことが明らかとなった。

3. 前庭誘発筋電位の基礎的・臨床的研究

骨導刺激により眼窩周囲で記録される誘発反応を無麻酔サルモネラの眼窩下方で記録した。短潜時二相性誘発反応は高域値・上方視優位・特徴周波数(500~1000Hz)でありヒトocular vestibular evoked myogenic potential (oVEMP)を類似反応であり、oVEMP神経機構解明の動物モデルとして期待される。

4. 動的体平衡調節に関わる高次機能の研究

直立姿勢保持に関わる高次機能に関して近赤外線分光法(NIRS)により検討を行った。視覚や体性感覚入力の変化に対応した体平衡調節のために前庭覚関連大脳皮質を含む大脳皮質が広範囲に賦活化されることが明らかとなった。

I. メニエール病に関する疫学および臨床的調査研究

A. 研究目的

これまでの厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 前庭機能異常に関する調査研究班による疫学調査の結果、本邦のメニエール病の有病率および罹患率の推移や、メニエール病に比較して患者数の少ない遅発性内リンパ水腫の疫学的・臨床的特徴の推移が明らかとされてきた。今回は2011-2013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した。

B. 対象と方法

メニエール病の疫学的特徴の経年変化を明らかとするため2種類の疫学調査の年次調査を継続した。まず、比較的受療圏の限定された地区調査では、新潟県西頸城地区、佐渡地区において受療患者数を中心とした調査を行い有病率と罹患率を検討した。次に、班員調査として、研究班

員所属医療機関において、新規発症患者の性別、両側化、発症時年齢を検討した。

### C. 結果

地区調査のうち、糸魚川市調査ではH23～25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才台に広範囲に分布し、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。

### D. E. 考察と結論

比較的受療圏が限定された特定地区調査および班員施設調査を行い、メニエール病確実例の有病率、罹患率、発症年齢、性差の推移について継続的に検討を行った。糸魚川市調査による有病率は人口10万人対85.1人であり、1990年の人口10万人対19.1人が、2002年より人口10万人対40人を超え、今回も増加傾向が見られた。罹患率は人口10万人対7.1人であり、1996年の人口10万人対1.8人から2010年の18.5人まで今回と同様に年毎に変化が見られた。班員施設調査による新規発症患者の特徴は、①女性患者が男性患者より多い(女性患者数の優位性)、②両側化率は全体の1割強、③高齢者は3割であった。この結果は、1976-1977年の班研究調査結果と異なり、2001年以降の過去の調査結果と類似していた。したがって今回の調査からも、近時の本邦のメニエール病の特徴は、女性患者数優位化、高齢新規発症患者割合増加傾向であると推定された。

## II. 難治性内リンパ水腫に対する中耳加圧治療の有用性の検討

### A. 研究目的

中耳加圧療法は内リンパ水腫に対する新しい治療である。生活指導、薬物療法などの保存的療法に抵抗する難治例に対して手術的・前庭破壊

的治療の前段階として行われる。欧米で使用されるMeniett®に対して本邦では新しい中耳加圧器として鼓膜マッサージ機が注目されている。今回は、内リンパ水腫疾患患者における2種類の中耳加圧器の有用性を比較検討した。

### B. 対象と方法

2000年9月12日から2009年12月15日に富山医大学および関連病院耳鼻咽喉科を受診し、保存的治療に抵抗してめまい発作を繰り返して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)を対象として、めまい治療効果を検討した。さらに、2012年1月1日から12月31日までに富山大学附属病院耳鼻咽喉科を受診し、平衡機能検査や内リンパ水腫推定検査により内リンパ水腫疾患(メニエール病確実例および遅発性内リンパ水腫)と診断した25例における中耳加圧治療の治療実態を調査した。めまい治療効果判定には、日本めまい平衡医学会の基準案を用いた。

### C. 結果

1年以上経過観察を行った難治性内リンパ水腫疾患患者に対して2種類の中耳加圧器(Meniett®および鼓膜マッサージ機)は治療前後で有意にめまい発作頻度を減少させた。治療前、治療後24ヶ月までの6ヶ月間毎の月平均めまい発作回数の推移は2種類の治療器で差を認めなかった。

内リンパ水腫疾患の1年間の治療実態調査では、25例中21例で保存的治療効果が評価され、14例でめまいに対しては改善、著明改善もしくは軽度改善であり有効と評価された。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、めまい制御に有用であった。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. E. 考察と結論

中耳加圧治療は、保存的治療に抵抗してめま

いをくり返す難治性内リンパ水腫疾患に対して用いられる。米国ではこの低侵襲な治療法は、内リンパ嚢開放術や前庭神経切断術などの外科的治療やアミノ配糖体抗生剤鼓室内投与による薬学的迷路破壊術を行う前段階の治療として位置づけられている。本邦でも2011年に発表されたメニエール病診療ガイドラインでも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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>では①使用にあたっては事前に鼓膜換気チューブ挿入術が必要、②チューブ留置4週間の経過観察が必要などで鼓膜マッサージ機に比較して侵襲的であり、患者にとり利便性が低いことが考えられた。但し、鼓膜換気チューブ留置無効例などに対してMeniett<sup>®</sup>は有用な治療補である。2種類の中耳加圧療法はいずれもめまい制御に有効であり、保存的治療に抵抗してめまい発作を繰り返す難治例へ手術的・前庭破壊的治療へ移行する前に考慮すべき治療法と思われる。

### Ⅲ. 前庭誘発筋電位の基礎的・臨床的研究

#### A. 研究目的

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、胸鎖乳突筋から記録される球形嚢由来の類似反応とは解離して新しい前庭機能検査として注目され、一部臨床応用されている。感覚器や神経経路については不明であり、それらの解明のために動物モデルの作成が必要である。良好なoVEMP記録には上方への視線固定が不可欠であり、訓練により視線固定が可能な動物種を選択する必要がある。そこで今回は、動物モデルの作成を目的に無麻酔サルにおいて骨導刺激に対して眼窩下方で記録される誘発反応を記録、ヒトoVEMPとの類似性を検討した。

#### B. 対象と方法

対象はニホンザルとした。注視課題の訓練の後に記録実験を試行した。電極貼付については、ヒトのoVEMPと同様に探查電極を眼窩下方、基準電極を探查電極の約5mm下、接地電極を前額部に貼付した。刺激および誘発電位の記録にはニューロパックΣ（日本光電、東京）を用いた。骨導刺激にはセンサー社の骨導補聴器を用いた。

#### C. 結果

骨導刺激により眼窩下方で短潜時、二相性（陰性波に続く陽性波）の誘発反応が記録された。刺激周波数が500～1000Hzで閾値が低くなる、視線の影響（上方視>正面視）を受ける、という特徴が得られた。

#### D. E. 考察と結論

骨導刺激に対する眼窩下方で記録される短潜時二相性誘発反応を検討した。特徴周波数や視線の影響についてはヒトoVEMPと類似した反応であることが明らかとなった。ヒトoVEMPの感覚器として卵形嚢が候補と考えられ、筋電位の起源は下斜筋であることが推定されている。今後、この動物モデルに対して内耳や前庭神経部分障害や脳幹神経経路の切断術などの影響することで、感覚器から下斜筋へ続くoVEMP神経経路の解明に寄与することが期待される。

### Ⅳ. 動的体平衡調節に関わる高次機能の研究

#### A. 研究目的

前庭機能障害の中枢性代償に高次機能がどのように関与しているかは未だ明らかでない。大脳皮質活動を測定可能な近赤外線分光法(NIRS)を用いて、直立姿勢保持中の大脳皮質活動を検討した。

#### B. 対象と方法

直立施設保持の記録装置としてNeuroCom社製EquiTest<sup>®</sup>、大脳皮質血流の測定装置としてNIRS測定装置（島津製作所製OMM-3000）を用いた。被験者（健常成人 N=11）はNIRS計測用ヘッドキャップ（FLASH-PLAS；島津製作所製）を着用し、測定領域は頭頂部から右側頭部

として計 50 チャンネルから記録した。刺激方法は、動的体平衡検査 (Sensory Organization Test (SOT)) を用いた。SOT1 から 6 までの 6 条件で大脳皮質血流を測定した。解析ソフトには NIRS-SPM を用いた。

### C. 結果

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を必要とする 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 (右側頭部領域 (前頭弁蓋皮質/下前頭回、右上側頭回、右頭頂弁蓋皮質)) で有意な血流増加 (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. E. 考察と結論

近赤外線分光法測定装置 (NIRS) を用いて、動的姿勢制御を行っている際の大脳皮質応答を記録した。NIRS-SPM を用いることで、直立姿勢保持中に視覚や体性感覚入力の変化に対応した体平衡調節のため前庭覚関連大脳皮質領域をはじめとした広範囲の大脳皮質領域が関与していることが明らかとされた。今後、前庭機能障害患者での中枢性代償の機序の解明に応用されることが期待される。

### F. 健康危険情報

特記事項なし

### G. 研究発表

#### 1. 著書

- ・ 將積日出夫：メニエール病の中耳加圧療法とはどのようなものなのか。  
内藤泰 (編) めまいを見分ける・治療する。  
332 頁 中山書店 東京 2012.

#### 2. 原著

- ・ 將積日出夫：VEMP の基礎研究の可能性。  
Equilibrium Res 72:204-209, 2013.
- ・ 將積日出夫, 藤坂実千郎, 石田正幸, 渡辺行

雄, 杉山久幸, 大野秀則, 坪田雅仁, 赤荻勝一, 高倉大匡, 伊東宗治：可動耳石・半規管モデル内蔵頭部実態模型による頭位治療時の浮遊耳石の検討. 耳鼻臨床 補 134: 28-33, 2012.

- ・ Watanabe Y, Shojaku H, Jyunicho 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 (Stockh), 131:1178-1186, 2011
- ・ Shojaku H, Watanabe Y, Mineta H, Aoki M, Tsubota M, Watanabe K, Goto F, Shigeno K : Long-term effects of the Meniett device in Japanese patients with Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops reported by the Middle Ear Pressure Treatment Research Group of Japan. Acta Otolaryngol (Stockh), 131:277-283, 2011
- ・ 坪田雅仁, 將積日出夫, 堀悦郎, 藤坂実千郎, 西条寿夫, 渡辺行雄：強大音刺激により無麻酔サル眼窩周囲で記録される誘発反応の検討. Equilibrium Res 70:497-503, 2011.
- ・ 將積日出夫：前庭誘発筋電位 (VEMP) - 取り方、読み方のピットフォールー Equilibrium Res, 70:215-222, 2011
- ・ 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 nation-wide survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan. Acta Otolaryngol (Stockh), 130:1135-1140, 2010
- ・ 將積日出夫：耳石機能検査としての VEMP.

Equilibrium Res, 69:168-175, 2010

### 3. 症例報告

なし

### 4. 総説

- ・ 將積日出夫、坪田雅仁、赤荻勝一：耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域疾患の最新疫学 めまい・平衡障害. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 13:1046-1051, 2013.
- ・ 將積日出夫：平衡覚領域の検査 注視・頭位・頭位変換眼振検査. JOHNS, 29:1519-1522, 2013.
- ・ 將積日出夫：めまい患者は増えているか？ JOHNS, 29:1823-1825, 2013.
- ・ 將積日出夫：動的体平衡検査. Entoni 141:30-34, 2012.
- ・ 將積日出夫：四肢平衡機能検査. 耳喉頭頸, 82:103-108, 医学書院, 東京, 2010.
- ・ 將積日出夫：メニエール病に対する中耳加圧器. JOHNS, 26:852-854, 東京医学社, 東京, 2010.
- ・ 將積日出夫：メニエール病に対する中耳加圧療法導入の実際（中耳加圧療法のカクテル療法）. ENTONI, 120:68-73, 全日本病院出版会, 東京, 2010.
- ・ 將積日出夫：遅発性内リンパ水腫の診断基準と疫学. 日耳鼻専門医通信, 105:12-13, 2010.

### 5. 学会発表

- ・ 將積日出夫, 藤坂実千郎, 高倉大匡, 石田正幸, 坪田雅仁, 浅井正嗣, 渡辺行雄：難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧療法の長期治療成績. 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会. 札幌, 2013, 5.
- ・ 高倉大匡, 將積日出夫, 渡辺行雄：動的体平衡機能検査中の大脳皮質応答の解析—近赤外線分光法 (NIRS) による研究—. 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会. 札幌, 2013, 5.
- ・ Takakura H, Shojaku H, Nishijo H: Cortical

responses during the dynamic

posturography detected by functional near infrared spectroscopy(fNIRS). 2nd Joint World Congress ISPGR/Gait & Mental Function. 2013, 6, Akita, Japan.

- ・ 西田悠, 阿部秀晴, 石田正幸, 藤坂実千郎, 將積日出夫：当科における多発脳神経障害を合併したハント症候群の 3 例. 第 75 回耳鼻咽喉科臨床会. 神戸, 2013, 7.
- ・ 坪田雅仁, 將積日出夫, 中川肇, 渡辺行雄：めまい症例に対する初診時の Head thrust test、頭振り眼振検査の有用性. 第 72 回日本めまい平衡医学会. 大阪, 2013, 11.
- ・ 將積日出夫：メニエール病に対する中耳加圧療法. 第 72 回日本めまい平衡医学会. 大阪, 2013, 11.
- ・ 將積日出夫, 室伏利久, 五島史行, 清水謙祐, 白川 治：うつとめまい—診療・治療のポイント—. 第 72 回日本めまい平衡医学会. 大阪, 2013, 11.
- ・ 高倉大匡, 渡辺行雄, 將積日出夫：近赤外線分光法 (NIRS) を用いた動的姿勢制御中の中枢応答の解析 (第三報). 第 72 回日本めまい平衡医学会. 大阪, 2013, 11.
- ・ 浅井正嗣, 上田直子, 將積日出夫, 渡辺行雄：サンプリング周波数の違いによる重心動揺検査への影響. 第 72 回日本めまい平衡医学会. 大阪, 2013, 11.
- ・ 上田直子, 浅井正嗣, 渡辺行雄, 將積日出夫：身体動揺の大きさと左右方向への動揺. 第 72 回日本めまい平衡医学会. 大阪, 2013, 11.
- ・ 坪田雅仁, 將積日出夫, 中川肇, 渡辺行雄：めまい症例に対する初診時の Head thrust test、頭振り眼振検査の有用性. 第 72 回日本めまい平衡医学会. 大阪, 2013, 11.
- ・ 坪田雅仁, 將積日出夫, 中川肇, 渡辺行雄：めまい症例を主訴として外来受診した中枢性めまい患者の検討. 第 23 回日本耳科学会. 宮崎, 2013, 11.

- ・將積日出夫, 渡辺行雄, 十二町真樹子, 浅井正嗣, 藤坂実千郎: 難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧療法の比較. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会. 新潟 2012, 5.
- ・藤坂実千郎, 將積日出夫, 渡辺行雄: 半規管内蔵頭部モデルによる良性発作性頭位めまい症に対する頭位治療への教育効果. 第 74 回耳鼻咽喉科臨床学会. 東京, 2011, 7.
- ・高倉大匡, 將積日出夫, 藤坂実千郎, 渡辺行雄, 坪田雅仁, 大野秀則: 可動耳石・半規管モデル内蔵頭部実態模型における頭位治療時の浮遊耳石の検討. 第 22 回日本耳科学会. 名古屋, 2012, 10.
- ・將積日出夫: VEMP 基礎実験の可能性. 第 71 回日本めまい平衡医学会. 東京, 2012, 11.
- ・高倉大匡, 將積日出夫, 渡辺行雄: 近赤外線分光法 (NIRS) を用いた動的姿勢制御中の中枢応答の解析 (第二報). 第 71 回日本めまい平衡医学会. 東京, 2012, 11.
- ・將積日出夫, 十二町真樹子, 渡辺行雄, 峯田周幸, 青木光広, 坪田雅仁, 渡辺一道, 五島史行, 重野浩一郎: 難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧療法の長期成績. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会, 2011, 5, 19-21, 京都.
- ・伏木宏彰, 十二町真樹子, 浅井正嗣, 將積日出夫, 渡辺行雄: 急性低音障害症例の再発とメニエール病への移行について. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会, 2011, 5, 京都.
- ・將積日出夫, 牛島良介, 渡辺行雄: フレンツェル眼鏡用超小型眼振撮影装置の試作. 第 70 回日本めまい平衡医学会, 2011, 11, 16-18, 千葉.
- ・將積日出夫, 渡辺行雄, 十二町真樹子, 浅井正嗣: 難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧療法の比較. 第 70 回日本めまい平衡医学会, 2011, 11, 16-18, 千葉.
- ・浅井正嗣, 上田直子, 金沢佑治, 成瀬 陽, 西田 悠, 伏木宏彰, 將積日出夫, 渡辺行雄, 安村佐都紀: 難治性めまい患者の治療. 第 70 回日本めまい平衡医学会, 2011, 11, 16-18, 千葉.
- ・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 nation-wide survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan. 26th Barany Society Meeting, 2010, 8, Reykjavik, Iceland.
- ・Shojaku H, Watanabe Y, Mineta H, Aoki M, Tsubota M, Watanabe K, Goto F, Shigeno K: Long-term effects of the Meniett device in Japanese patients with Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops reported by the Middle Ear Pressure Treatment Research Group of Japan. 6th International Symposium on Meniere's disease and Innear Ear Disorders, 2010, 11, Kyoto, Japan.
- ・Fushiki H, Junicho M, Asai M, Shojaku H, Watanabe Y: Prognosis of Idiopathic Sudden Low-Tone Sensorineural Hearing Loss without Vertigo. 6th International Symposium on Meniere's disease and Innear Ear Disorders, 2010, 11, Kyoto, Japan.
- ・渡辺行雄, 武田精一, 中川 肇, 將積日出夫, 浅井正嗣, 伏木宏彰, 藤坂実千郎: 電子カルテ時代における耳鼻咽喉科診療—自科検査ファイリングシステムの開発による診療の円滑化—. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会, 2010, 5, 仙台.
- ・將積日出夫, 小林美幸, 十二町真樹子, 坪田

雅仁，渡辺行雄，武田憲昭：厚生労働省前庭機能異常調査研究班による遅発性内リンパ水腫患者調査結果．第 111 回日本耳鼻咽喉科学会，2010，5，仙台．

・伏木宏彰，十二町真樹子，浅井正嗣，將積日出夫，渡辺行雄：急性低音障害症例の再発とメニエール病への移行について．第 111 回日本耳鼻咽喉科学会，2010，5，仙台．

・將積日出夫，内藤 泰，中村 正：めまい臨床診断の進め方．第 69 回日本めまい平衡医学会 双方向パネルディスカッション，2010，11，京都．

・高倉大匡，將積日出夫，西条寿夫，渡辺行雄：近赤外線分光法（NIRS）を用いた視運動性刺激に対する中枢応答の解析－水平刺激と垂直刺激との比較－．第 69 回日本めまい平衡医学会，2010，11，京都．

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

1) 出願番号：特願 2012-83881，出願日：2012 年 4 月 1 日，出願人：大野興業，発明者：將積日出夫、藤坂実千郎、大野秀則、杉山久幸，発明の名称：良性発作性頭位めまい症の治療教育用器具及びその製造方法．

2) 出願番号：特願 2011-151280，出願日：2011 年 7 月 7 日，出願人：富山大学，発明者：將積日出夫，発明の名称：フレンツェル眼鏡用眼振撮影装置．

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

#### 研究要旨

平衡障害の原因は末梢前庭の障害が多いが、非前庭性のめまいも存在する。めまい感は、平衡覚、視覚、体性感覚ら複数感覚の統合（空間識）が破綻することで生じる。非前庭性の障害に着目し、1）脳循環不全が脳幹・小脳のニューロンに及ぼす影響、2）視覚の錯乱による自覚的垂直位の偏倚、3）身体的ストレス（疲労）がメニエール病のめまい発作に関与するかについて検討した。虚血を *in vitro* で再現すると、小脳では自発性興奮性シナプス後電流の頻度の増加が、内側前庭神経核では自発発火の低下が見られた。虚血を解除するとすみやかに定常状態に戻るが、感受性はニューロンの種類によって異なった。めまい患者では健常者と比較して、周辺視野に間違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（疲労）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。

#### A. 研究目的

- ①小脳・脳幹ニューロンの一過性虚血に対する反応を調べる。
- 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。
- ③精神的ストレスがないメニエール病患者では、身体的ストレス（疲労）が蓄積していないか調べる。

#### B. 研究方法

- ①一過性虚血に対するニューロンの反応  
生後3-4週齢 (P17-24)のWisterラットを用い、麻酔下に断頭し、全脳を摘出した。厚さ250  $\mu\text{m}$ の脳幹スライス標本作製し、スライスパッチクランプ法にて、ニューロンの発火を記録した。電極の抵抗は3-5M $\Omega$ 、細胞内液はcurrent clamp法ではK-gluconate、voltage clamp法ではCs-gluconateを使用した。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り出した。すなわち細胞外液を、5分間、酸素なし (N<sub>2</sub>+CO<sub>2</sub>ガス)、グルコースなし (sucroseで浸透圧調整)に置換した (Oxygen-Glucose Deprivation; OGD)。  
OGD負荷時のニューロンへの入力を遮断するために、種々のアンタゴニストを投与して観察した。電気生理的特性から分類されるニューロンの型の違いで、OGD負荷での反応性が違うか検討した。
- ②視覚錯乱による自覚的垂直位

自覚的垂直位 (SVV, subjective visual vertical) 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3セット繰り返し呈示し (Rod and Frame test)、SVVの平均値を測定、ばらつき具合を絶対値で評価した。Frameが0度の場合と傾きをつけた場合とを評価し、めまい群と健常者群とを比較した

#### ③メニエール病の疲労

メニエール病の発作期に診察した15名を、質問紙票 (SRQ-DもしくはSDS) でうつ傾向にある (うつ(+))メニエール群) 発作期メニエール病6症例、うつ傾向を除外した (うつ(-))メニエール群) 発作期メニエール病の9症例に分類した。症例から唾液を採取し、ウイルスDNAを抽出した後にHHV-6とHHV-7のDNAを測定した。遺伝子増幅はLoop mediated isothermal amplification法で既報告のプライマーを用いた。めまい既往のない健康成人 (コントロール) 6症例を対象として比較した。

- 1) 口すすぎ3回の後、1分間サリベットコットン®で唾液を採取した。
- 2) QIAmp® Virus DNA キット (Qiagen) でDNA抽出した。

既報告の特異的 primer を用い、Loop mediated isothermal amplification (LAMP) 法で目的ウイルスのDNAを増幅、反応は63°C 60

分で吸光度が0.1を超えた症例を陽性と判断した。

(倫理面への配慮)

実験動物については、群馬大学医学部の動物実験倫理委員会にて承認されている。(承認番号12-032)

### C. 研究結果

#### 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 (sEPSC) が虚血で有意に発火上昇した。この現象は前庭小脳に存在する Unipolar brush cell の虚血による発火上昇が顆粒細胞経由でプルキンエ細胞に伝達されたために生じている。小脳虫部の前庭小脳領域のニューロンは定常状態から高い発火 (自発性興奮性シナプス後電流) をしているが、虚血負荷によって著しく発火の頻度を増した。虚血状態を解除すると速やかに元の発火頻度に戻った。

内側前庭神経核のニューロンは、逆に虚血負荷によって自然発火が消失した。虚血状態を解除すると自然発火が回復した。内側前庭神経核への抑制性入力・興奮性入力ともに遮断するためのグルタミン酸・GABA・グリシンのアンタゴニスト存在下でも、この現象が確認されたことから、ニューロン自身の膜特性変化による現象によると判断した。眼球運動初期に対応する Phasic-tonic な特性をもつ Type B ニューロンは、虚血負荷で92%が一過性に自発発火を停止し、かつ虚血開始から自発発火停止までの時間が Type A と比較して有意に短かった。

#### 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。

#### ③メニエール病の疲労

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

健康成人では 2 名に HHV-6 陽性だったが、HHV-7 陽性者はいなかった。

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

### D. 考察

#### 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っていた。虚血では、さらに自然発火を増し、前庭からの入力に鋭敏に反応する準備をされると考えられる。

内側前庭神経核は、虚血で多くのニューロンが活動を停止するが、一過性虚血後は速やかに自発発火が回復し、かつその発火頻度は虚血前と変わらなかった。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。虚血で眼球が偏位、さらには眼振を誘発するモデルになる可能性がある。

#### ②視覚錯乱による自覚的垂直位

めまい患者群は、Frame が重力方向に正しい場所であれば、その視覚を頼りにして自覚的垂直位を表すことができた。しかし、間違った 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。以上より、めまい患者では平衡障害がある分、視覚に依存していると推測される。

#### ③メニエール病の疲労

メニエール病はストレスの関与が大きく、ストレス回避が治療に有効である。患者は精神的なストレスに加え、疲労が蓄積されていることも多い。15人の新規メニエール病患者のうち、精神的ストレスがあるメニエール病群は、ストレス回避が難しいために難治例になりやすく、身体的ストレスのみのメニエール病群は十分な休息と保存的な治療で軽快する傾向にあった。

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