

## E. 結論

### ①一過性虚血に対するニューロンの反応

虚血で前庭小脳のニューロンは更に自発発火を増し、前庭神経核のニューロンは活動を一旦停止するが、虚血解除で速やかに機能を回復した。ニューロンによって虚血に対する振る舞いが大きく異なった。

### ②視覚錯乱による自覚的垂直位

めまい患者は錯視にだまされ易く、Frameの傾きにつられてSVV値が大きくなることから、視覚に依存している可能性が示唆された。

### ③メニエール病の疲労

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Shino M, Takahashi K, Murata T, Iida H, Yasuoka Y, Furuya N: Angiotensin II receptor blocker-induced angioedema in the oral floor and epiglottis. *Am J Otolaryngol* 2011;32:624-626.
- Murata T, Yasuoka Y, Shimada T, Shino M, Iida H, Takahashi K, Furuya N: A new and less invasive procedure for arytenoid adduction surgery: Endoscopic-assisted arytenoid adduction surgery. *Laryngoscope* 2011;121:1274-1280.

### 2. 学会発表

- 高橋克昌, 紫野正人, 新國摂, 岡宮智史, 高安幸弘, 近松一朗. 唾液中ヘルペスウイルスDNA測定によるメニエール病発作期の疲労度測定. *Equilibrium Research* 2013; 第72回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会
- 紫野正人, 高安幸弘, 高橋克昌, 近松一朗. 内側前庭神経核ニューロンのタイプによる虚血に対する反応の差異. *Equilibrium Research* 2012; 第71回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会
- 紫野正人, 高安幸弘, 宮下元明, 高橋克昌, 古屋信彦. 虚血による内側前庭神経核ニューロンの一過性過分極を説明するATP感受性Kチャンネル由来の外向きカリウム電流. 第70回日本めまい平衡医学会学術講演会, 2011. 11. 千葉.
- 高橋克昌, 松山敏之, 岡宮智史, 紫野正人, 高安幸弘, 宮下元明. 錯視図形と視性自覚的垂直位. 第70回日本めまい平衡医学会学術講演会, 2011. 11. 千葉.
- 宮下元明, 松山敏之, 岡宮智史, 高安幸弘, 高橋克昌. めまいを主訴に多発脳神経障害を呈したRamsay Hunt症候群の1例. 第70回日本めまい平衡医学会学術講演会, 2011. 11. 千葉.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## H. 健康危険情報について

なし

**研究要旨** メニエール病の病態の解明と新しい治療法の開発に対する基礎的検討として、マウスを用い内耳、特に前庭器でのアクアポリン、バゾプレッシン受容体の発現を免疫組織学的に明らかにした。その結果、メニエール病のめまい発作の発症にはアクアポリン、バゾプレッシンが大きく関与することが明らかとなった。また、メニエール病の新しい治療法の開発の基礎的研究として内耳での $H^+, K^+$ -ATPaseの局在、長寿遺伝子（sirtuin）の発現を明らかにした。さらに治療薬の候補として、アスタキサンチンが前庭感覚細胞障害を軽減することが明らかにした。また、メニエール病の発症機序の解明と新しいモデル動物の開発のための基礎的研究としてバゾプレッシン投与による新しいメニエール病モデル動物の作製を行い、高度の内リンパ水腫の形成と可逆性の平衡障害を生じるモデルを作成した。このことは今後の、メニエール病の新しい治療法の開発の基礎になるものと期待された。臨床的にはメニエール病難治例の聴力低下に対して当帰芍薬散が有効な薬剤として使用できることを明らかにした。

## A. 研究目的

メニエール病の病態の解明と新しい治療法の開発を目的に、基礎的研究として、すべてのアクアポリン（AQP）、バゾプレッシン受容体（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するとともに、新しい治療薬の開発のため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した。さらに、メニエール病の発症機序の解明と新しいモデル動物の開発のための基礎的研究としてバゾプレッシン（VP）投与による内リンパ水腫形成機構の解明を行った。

臨床的にはメニエール病の難聴に対する新しい薬剤を得る目的で当帰芍薬散の治療効果について検討した。

## B. 研究方法

### 1) AQP、V2Rの内耳での局在

実験にはプライエル反射正常のCBA/Jマウス、8週齢（体重約25g）を使用した。動物はネンブタールによる深麻酔下に4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定後、断頭、側頭骨を摘出した。試料はEDTAにて脱灰後、4 $\mu$ mの厚さで凍結切片を作製、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。

### 2) $H^+, K^+$ -ATPaseの内耳での局在

実験にはプライエル反射正常のCBA/Jマウス、8週齢（体重約20g）を使用した。動物はネンブタールによる深麻酔下に4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定後、断頭、側頭骨を摘出した。試料はEDTAにて脱灰後、4 $\mu$ mの厚さで凍結切片を作製、 $H^+, K^+$ -ATPase $\alpha$ 、 $H^+, K^+$ -ATPase $\beta$ 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

実験にはプライエル反射正常のCBA/Jマウス、8週齢（体重約25g）を使用した。動物はネンブタールによる深麻酔下に4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定後、断頭、側頭骨を摘出した。試料はEDTAにて脱灰後、4 $\mu$ mの厚さで凍結切片を作製、SIRT1-7に対する抗体を用いて、免疫染色を行い蛍光顕微鏡にて観察した。同時にreal time PCRを用いてSIRT1-7の内耳での発現を検討した。

### 4) ASTの前庭感覚細胞障害軽減作用

実験にはプライエル反射正常の成熟、有色モルモット（体重250-300g）を使用した。動物はネンブタールによる深麻酔下に断頭、末梢前庭器を摘出し、一部は機械的方法により単離有毛細胞を作製した。最初に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 $\mu$ M DAF-2DA、20 $\mu$ 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  $\mu$ M AST による NO、ROS の産生の抑制能を検討した。

次に、AST の感覚細胞障害予防効果を GM による感覚細胞死を指標に LIVE/DEAD system を使用し検討した。実際には摘出卵形嚢、半規管、単離有毛細胞を HBSS 中にて培養し、10  $\mu$ M アスタキサンチンによる 2mg/ml GM 負荷後の感覚細胞の生存率に及ぼす影響を検討した。

#### 5) バゾプレッシン長期投与による新しいメニエール病モデル動物の開発

実験にはプライエル反射正常、8 週齢の CBA/J マウス (有色) ならびに ICR (アルビノ) マウスを使用した。動物は 6 群に分け、group 1 は CBA/J マウスにバゾプレッシン (VP) 50  $\mu$ g/kg (体重) を 1 日 1 回、5 日間連日皮下投与、group 2 は CBA/J マウスに VP50  $\mu$ g/kg を 1 日 1 回、14 日間連日皮下投与、group 3 は ICR マウスに VP50  $\mu$ g/kg を 1 日 1 回、14 日間連日皮下投与、group 4 は ICR マウスに VP50  $\mu$ g/kg を 1 日 1 回、8 週間連日皮下投与、group 5 は ICR マウスに VP50  $\mu$ g/kg を 1 日 1 回、14 日間連日皮下投与、その後 6 週間飼育し、group 6 は ICR マウスに VP50  $\mu$ g/kg を 1 日 1 回、8 週間連日皮下投与、その後 8 週間飼育した。これらの動物は深麻酔下に断頭、側頭骨を摘出、4%パラホルムアルデヒドにて固定後、EDTA で脱灰、エタノール系列にて脱水後、水溶性レジン (JB-4<sup>®</sup>) にて包埋、その後、通常の方法で切片を作製し、光学顕微鏡にて形態学的観察を行なった。また、group 1-4 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、行動観察を行うとともに EPI 投与 2 時間後に深麻酔下に断頭し同様の方法で組織学的観察を行った。

#### 6) メニエール病の難聴に対する当帰芍薬散の治療効果

種々の治療によっても難聴が回復しないメニエール病に対して、当帰芍薬散を投与し、その難聴に対する効果を検討した。対象は 1 年以上の薬物療法にも関わらず難聴が持続した症例、男性 4 例、女性 7 例で、年齢は 37~74 歳であり、当帰芍薬散を 8 週間以上投与し、

難聴に対する効果を検討した。

(倫理面への配慮)

実験に際しては広島大学動物実験等規則に従い、同委員会の承認 (承認番号 A10-53) を受けて行なった。

### C. 研究結果

#### 1) AQP、V2R の内耳での局在

蝸牛では、血管条に V2R、AQP1-12、ラセン靭帯に AQP0、1、2、5、7-9、12、コルチ器有毛細胞に V2R、AQP0、2-10、12、支持細胞に AQP0、1、2、4-10、12、蝸牛神経節細胞に V2R、すべての AQP、神経線維に AQP0、1、3、5-9、12 が発現していた。

前庭では、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る。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。

#### 2) $H^+$ 、 $K^+$ -ATPase の内耳での局在

##### ① $H^+$ 、 $K^+$ -ATPase $\alpha$ の発現

$H^+$ 、 $K^+$ -ATPase  $\alpha$  の発現は、蝸牛では蝸牛外側壁に強く認められた。蝸牛外側壁ではラセン靭帯下部で II 型と IV 型の線維細胞の存在する部位と血管条辺縁細胞に認められた。また、蝸牛神経節細胞でも発現が認められた。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が認められた。内リンパ嚢では上皮細胞に発現が認められ、特に細胞頂部で強かった。

##### ② $H^+$ 、 $K^+$ -ATPase $\beta$ の発現

$H^+$ 、 $K^+$ -ATPase  $\beta$  の内耳での発現は  $H^+$ 、 $K^+$ -ATPase  $\alpha$  とほぼ一致しており、蝸牛外側壁のラセン靭帯下部で II 型と IV 型の線維細胞の存在する部位と血管条に発現が認められた。また、蝸牛神経節細胞でも発現が認められた。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、卵形嚢、半規管の暗細胞下部、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が認められた。内リンパ嚢では上皮細胞に発現が認められ、特に細胞頂部で強かった。

### 3) SIRT1-7の内耳での局在

今回の検討ではSIRT1-7のすべてが内耳のいずれかの部位に発現していた。蝸牛では血管条にSIRT2-5, 7、ラセン靭帯にSIRT1-4, 6, 7、有毛細胞にSIRT1, 3, 5-7、支持細胞にSIRT2, 4、蝸牛神経節にSIRT1-7が認められ、半規管、球形嚢、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) ASTの前庭感覚細胞障害軽減作用

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。

ASTのGMによる前庭感覚細胞の生存率の低下ASTにより抑制され、GM投与2時間後の時点で比較するとGM投与で $51 \pm 8.0\%$ に低下した前庭感覚細胞生存率がAST投与により $81 \pm 13.0\%$ と有意に軽減された( $p < 0.01$ )。

### 5) バズプレッシン投与による新しいメニエール病モデル動物の開発

#### group 1

VPの5日間連続皮下投与を行なったCBA/Jマウスでは蝸牛に軽度から中等度の内リンパ水腫の発現を認めた。内リンパ水腫は上方回転に加えて下方回転でも認められ、下方回転ではライスネル膜のfoldingもしばしば認められた。前庭器では卵形嚢、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

VPの14日間連続投与を行なったCBA/Jマウスでは蝸牛、前庭、内リンパ嚢、いずれも5日間投与動物との比較で殆ど差は認められず、内リンパ水腫の程度にも有意差は認められなかった。

#### group 3

VPの14日間連続投与を行なったICRマウスでは蝸牛に中等度の内リンパ水腫の発現を認め、CBA/Jマウスよりも有意に内リンパ水腫の程度が強く、ライスネル膜のfoldingも軽度であった。前庭器では卵形嚢、球形嚢、半規管では内リンパ腔の拡大が認められ、CBA/Jマウスとの比較ではその程度は卵形嚢では有意に大きく、球形嚢では大きい傾向が認められ、半規管では差は認められなかった。内リンパ嚢の観察では内リンパ腔の大きさはCBA/Jマウスよりも拡大していた。

#### group 4

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

#### group 5

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、内リンパ嚢もほぼ正常の形態を呈していた。

#### group 6

VP8週間投与後、8週間経過した動物では、蝸牛、前庭ともに内リンパ水腫の程度は、ほぼ正常にまで回復していたが蝸牛有毛細胞の変性や、蝸牛神経節細胞の減少は変化せず、半規管での膜の骨への接着も認められた。また、内リンパ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EPIを投与した場合、投与5分後くらいよりEPI投与耳と反対側への偏倚傾向、薬剤投与耳と同側に向かう眼振が認められたが、投与後20分位よりEPI投与側への偏倚傾向、薬剤投与耳と反対側に向かう眼振が認められた。

### 6) メニエール病の難聴に対する当帰芍薬散の治療効果

当帰芍薬散を投与した結果、125、250、500、8000Hzにて有意の聴力の改善を認めた。10dB以上の聴力改善を認めたものは125Hzで91%、

250、500Hz で 73%、8000Hz で 36%であった。

#### D. 考察

##### 1) AQP、V2R の内耳での局在

AQPは腎臓では水の再吸収に関与し、内耳でも水代謝に関連することが示唆されているが、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。支持細胞では、AQP4は水、イオンの恒常性の維持や $K^+$ の上昇を相殺、AQP6は酸塩基平衡の維持、AQP7は内リンパでの $K^+$ 代謝の調節、AQP8はAQP4と共同して水分代謝の調節を行うなどの機能が示唆された。蝸牛、前庭神経節のAQPも神経伝達機構に関与し、特にAQP1, 2は神経伝達、AQP9は神経節細胞のエネルギー代謝や細胞容積の調節に関与すると思われた。一方、血管条、暗細胞での内リンパの産生に関しては、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、内リンパの吸収に関して、AQP2-4, 6-8 は水分輸送に、AQP9は様々な代謝産物の移動に、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。

内耳の水代謝機構で注目すべきことは、バゾプレッシン (VP) で制御される AQP2 を構成蛋白とする水チャネルと VP の受容体であるバゾプレッシン 2 型受容体 (V2R) が内耳に存在することである。V2R の局在部位は蝸牛では血管条基底細胞、内外有毛細胞、支持細胞の一部、蝸牛神経節細胞、前庭では半規管、球形嚢、卵形嚢の感覚細胞、上皮下の神経線維、暗細胞、前庭神経節では神経節細胞、神経線維であり、内リンパ嚢では上皮細胞である。その機能について、血管条、暗細胞、内リンパ嚢などの水分輸送上皮では内耳の 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、実際、VP 負荷は内リンパ水腫を形成し、VP-AQP2 システムの抑制剤である V2 拮抗剤は内耳虚脱をもたらす。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。

##### 2) $H^+$ , $K^+$ -ATPase の内耳での局在

近年、gastric type  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase (gPP) が蝸牛外側壁に存在することが明らかになっている。RT-PCRによる検討では蝸牛にはgastric  $\alpha 1$ -と  $\beta$ -subunitが存在するが、colonic  $\alpha 2$ -subunitは存在しないことが明らかになっており、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。今回の検討で前庭暗細胞でも蝸牛血管条辺縁細胞と同様に暗細胞のbasal infoldingに一致してgPPが認められたことより、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、蝸牛のみでなく内耳全体の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少なからず関係していることが示唆された。

##### 3) SIRT1-7 の内耳での局在

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

#### 4) ASTの前庭感覚細胞障害軽減作用

内耳障害の原因には感染、老化、耳毒性薬剤など様々なものが考えられるが、近年の研究により、その原因のいかんに関らず共通した障害機構が存在することが明らかになっており、なかでもNOや活性酸素をはじめとするフリーラジカルが大きな役割を果たしている。このような観点から我々はフリーラジカルを制御することで内耳障害の予防や治療が可能になることを報告してきた。今回、メニエール病に対する新しい薬剤を導入するため、ASTの作用をフリーラジカルの観点から検討した。ASTは赤橙色を呈するカロテノイドの中のキサントフィルの一種で、主に海産物の筋肉や体表に多く含まれている。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していく「過酸化脂質」の生成を抑える力が強く、抗酸化力はビタミンEの1,000倍に及ぶとされている。その応用は広範囲に及び、糖尿病合併症の抑制、眼疾患の抑制や眼精疲労の改善、癌予防、抗疲労作用などが報告されている。今回の検討の結果、ASTにフリーラジカルの産生を抑制する作用があり、その結果、GMによる内耳障害の軽減作用があることが明らかとなった。ASTのフリーラジカル抑制作用については、ASTがROSとNOの産生を抑制すること、それにより神経保護作用を示すことが小脳や眼の研究により明らかになっているが、今回の結果によりASTは前庭感覚細胞においても感覚細胞の障害抑制作用を示すことが明らかとなった。ASTの抗酸化作用はビタミンCやビタミンEなどに比較しても非常に強力であり、今回の結果と我々のこれまでの検討をあわせて、ASTがメニエール病の治療に応用可能な薬剤と考えられ実際の臨床応用を検討すべきであると思われた。

#### 5) バゾプレンシン投与による新しいメニエール病モデル動物の開発

我々はメニエール病モデル動物の作成において、内リンパの分泌過剰を起こす方法にVPを用いているが、VPは単独でも内リンパ水腫を形成し、実際のメニエール病の患者でも血中VP濃度が上昇していることは良く知られている。しかしながらVPにより形成された内リンパ水腫は比較的小さく、内リンパ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。この理由を明らかにするために、今回、VPの投与期間を延長したモデルを作成した。その結果、VPの8週間連続投与ではより高度の内リンパ水腫の形成を認めた。これまでの、内リンパ嚢閉塞モデルにおいても高度の内リンパ水腫の発現には同様の期間がかかることが報告されており、VP投与動物でも内リンパ嚢閉塞モデルと同様な水腫を形成することが可能と考えられた。また、このような動物では蝸牛有毛細胞の変性や、蝸牛神経節細胞の減少といった所見も認められた。更に、EPIの投与により、可逆的な平衡機能以上を示すことも明らかとなり、VP長期投与により、より優れたモデル動物が作れることが明らかとなった。また、今回の検討から、VP14日間投与では内リンパ水腫は形成されるものの、感覚細胞の変性や蝸牛神経節細胞の減少は生じず、VP投与中止により内リンパ水腫も改善することから、VPの高値が長期間続くと永続的な聴力障害をきたすこと、早期のVPの制御により内耳は正常に回復することなどが明らかとなり、メニエール病の治療に際してはなるべく早期にVPの値の正常化、言い換えればストレスの軽減を行い、聴力の回復を図ることが何より重要であることが示唆された。また、今回、マウスの種差により内リンパ水腫の形成の程度に差があることが明らかとなった。具体的には有色動物に比較してアルビノ動物では内リンパ水腫の発現が強かった。この理由として、音響外傷やアミノ配糖体による内耳障害はアルビノ動物で強く認められ、内耳でのメラニンがフリーラジカルによる障害を軽減している可能性があると考えられている。実際、我々は、フリーラジカルの制御により内リンパ水腫の形成が抑制されることを明らかにしており、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。

#### 6) メニエール病の難聴に対する当帰芍薬散の治療効果

メニエール病の難聴に対してこれまでの検討では、様々な治療が行われているが、いずれもその効果は限定的であり、新たな治療法の開発が望まれている。今回我々は当帰芍薬散をメニエール病の治療に応用した結果、部分的ではあるが聴力の改善を認めた。当帰芍薬散は嗅覚障害の治療にも使用されており、

NGFの増加作用やフリーラジカルの抑制による神経保護作用があるとされている。今回検討した症例はいずれも、1年以上にわたる治療で聴力改善が認められなかった症例であり、部分的とはいえ、当帰芍薬散の効果が認められたことから、メニエール病の難聴に対する治療の一つの手段として当帰芍薬散が応用できると考えられた。

## E. 結論

メニエール病の病態の解明と新しい治療法の開発を目的に、基礎的研究として、AQP、V2R、 $H^+$ 、 $K^+$ -ATPase、SIRTの内耳での局在を免疫組織学的に明らかにした結果、蝸牛、卵形嚢、球形嚢、半規管、内リンパ嚢でAQP0-12、V2Rの蛋白発現を認め、これらが内耳での水代謝や感覚伝達機構に関与していることが示唆された。また、蝸牛外側壁、神経節細胞、前庭暗細胞、前庭神経節細胞、内リンパ嚢上皮細胞でgPPの発現が認められ、これらが内耳での $K^+$ の循環、pH調節、内耳感覚伝達機構に関与していることが示唆された。さらにSIRTが内耳でのエネルギー代謝や、感覚細胞の変性の予防に役立つことが示唆された。

さらにメニエール病の新しい治療薬の候補として、アスタキサンチンが前庭感覚細胞障害を軽減することが明らかとなり、今後の、メニエール病の新しい治療法の開発の基礎になるものと期待された。

VP投与によるメニエール病モデル動物ではVPの長期投与を行うことで高度の内リンパ水腫の発現が可能となり、この動物は可逆的な平衡障害をきたすことから、より優れた動物モデルになると考えられた。また、内耳のメラニンが内リンパ水腫の形成抑制に働いていることが考えられた。

臨床的検討では当帰芍薬散はメニエール病の治療に有効な薬剤になりうることが示された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Takumida M, Anniko M: Localization of prostanoid receptors in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 131:142-148, 2011

- 工田昌也：薬剤による高齢者のふらつき. *MB ENT* 125:22-27, 2011.
- 工田昌也、平川勝洋：アスタキサンチンによる前庭感覚細胞障害の軽減. *頭頸部自律神経* 26:28-31, 2012.
- Takumida M, Kakigi A, Egami N, Nishioka R, Anniko M: Localization of aquaporins 1, 2, and 3 and vasopressin type 2 receptor in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 132: 807-813, 2012.
- 工田昌也：高齢者のめまい. 肥塚 泉 編、“知りたい”めまい “知っておきたい”めまい薬物治療、全日本出版協会、東京、pp49-57, 2012
- 工田昌也：バゾプレッシン2型受容体とアクアポリンの内耳内局在. *生体の科学* 64:396-397, 2013
- Takumida M, Takumida H, Kakigi A, Egami N, Nishioka R, Anniko M: Localization of aquaporins in the mouse vestibular end organs. *Acta Otolaryngol* 133:804-813, 2013
- 工田昌也：めまいの原因となる薬物は？*JOHNS* 29: 1913-1917, 2013
- Takumida M, Takumida H, Anniko M: Expression of sirtuins in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol*: in press

### 2. 学会発表

- 工田昌也、平川勝洋：ラタノプロストによる内リンパ水腫の軽減効果. 第70回日本めまい平衡医学会. 平成23年11月18日、千葉
- 工田昌也：アスタキサンチンによる前庭感覚細胞障害の軽減作用. 第29回頭頸部自律神経研究会. 平成23年8月27日、大阪
- 工田昌也：基礎研究から見たメニエール病の病態と治療. 第12回京滋めまいカンファレンス、特別公演. 10月22日、2011年、京都
- 工田昌也：難聴に対するアスタキサンチンの可能性. *AstaReal Symposium*2012. 平成24年2月19日、京都
- 工田昌也、平川勝洋：マウス前庭器におけるアクアポリンの発現. 第71回日本めまい平衡医学会. 11月28日、2012年、東京
- 工田昌也：めまい薬の上手な使い方. 第130回広島市薬剤師生涯教育研修会. 8月5日、

2012年、広島

- ・工田昌也：メニエール病の治療—基礎的研究をもとにして。第103回大阪府耳鼻咽喉科医会講習会。10月27日、2012年、大阪
- ・工田昌也、片桐佳明、平川勝洋：メニエール病の難聴に対する当帰芍薬散の効果。第72回日本めまい平衡医学会。11月14日、2013年、大阪
- ・片桐佳明、工田昌也、平川勝洋：小児良性発作性めまい症と考えられた4症例。第72回日本めまい平衡医学会。11月14日、2013

年、大阪

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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



#### 研究要旨

・メニエール病患者のうち、聴力予後不良群の聴力は発症後 2 年間で悪化したが、聴力予後良好群の聴力は発症後 2 年間で悪化しなかった。メニエール病の聴力の予後悪化因子として、発症 2 年目までの聴力悪化が関係していると考えられた。聴力予後良好群はめまい発作により聴力が悪化しても回復するが、聴力予後不良群は回復せず、難聴が進行していたことから、聴力予後不良群ではめまい発作が頻発している可能性が考えられた。しかし、めまい発作があった患者の割合は、聴力予後不良群と聴力予後良好群の間で差はなく、めまい発作は発症後 3 年までに急激に減少したため、否定的である。このことから、聴力予後不良群はめまい発作に対する内耳の易傷害性が高いことが考えられた。聴力予後不良群は、聴力予後良好群と比較して、発症から治療開始までの期間が有意に長かったことから、早期介入がメニエール病の聴力予後

を改善する可能性が示唆された。

・BPPV 患者では、頭部外傷と長期臥床が頭位めまいの治癒経過を遷延させる因子と考えられた。しかし、内耳疾患は、頭位めまいの治癒経過に影響を与えなかった。

・ハント症候群のめまいは主に上前庭神経炎によるものと考えられた。再活性化した VZV が facio-vestibular anastomosis を介して顔面神経から上前庭神経へ感染することにより、上前庭神経炎が引き起こされると推定した。前庭神経炎も同様の機序が考えられる。

#### A. 研究目的

・メニエール病の難聴の経時的変化を長期間にわたって観察し、メニエール病の聴力予後に影響を与える因子を検討した。

・良性発作性頭位めまい症（BPPV）の後半規管型（P-BPPV）に対して耳石置換法（Epley 法）を 1 回だけ行って治療し、頭位めまいの予後不良因子を検討した。

・前庭神経炎と類似しているめまいを伴うハント候群における前庭神経障害を内耳道造影 MRI で検討した。

#### B. 研究方法

・長期に観察することができた一側性メニエール病確実例 36 例。診療厚生労働省研究班のメニエール病の重症度分類に従い、最終聴力によって高度進行症例（全音域で 40 dB 以上の悪化）と軽・中度進行症例に分類し比較検討した。

・157 例の特発性 P-BPPV、40 例の 2 次性 P-BPPV（頭部外傷後 P-BPPV：8 例、長期臥床後 P-BPPV：14 例、内耳性めまいに続発する P-BPPV：18 例）

・めまいと難聴を伴うハント症候群 14 例（男

性：8 例、女性：6 例、平均年齢：62.6 歳）である。12 例がめまいを、10 例が難聴を、8 例がめまいと難聴の両方を伴っていた。

#### C. 研究結果

・メニエール病の聴力予後不良群の初診時の患側の中高音域平均聴力は、聴力予後良好群と比較して有意に低下していたが、低音部の聴力には差がなかった。聴力予後不良群の聴力は発症 3 年後までに急激に悪化し、その後は 8 年後までわずかに悪化した。一方、聴力予後良好群の聴力は発症 3 年後までは初診時聴力と比較して変化なく、その後は発症 8 年後までにやや改善していた。聴力予後不良群と聴力予後良好群ともに、めまい発作期の聴力の悪化（発作中の聴力レベル－発作前の聴力レベル）は約 3 dB であった。しかし、聴力予後不良群では非発作期の聴力の変化（発作後の聴力レベル－発作中の聴力レベル）は認められなかったが、聴力予後良好群では逆に約 3 dB 改善していた。聴力予後不良群と聴力予後良好群はともに、めまい発作があった患者の割合は発症後 3 年までに急激に減少し、その後にめまい発作があった患者は 10% 以下

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

・Epley 法を行った 1 週間後の頭位眼振の消失率は、特発性 P-BPPV で 73%であるのに対して、頭部外傷後 P-BPPV は 25%、長期臥床後 P-BPPV は 36%と有意に低率であった。Epley 法を行った後の頭位めまいの消失過程でも、頭部外傷後 P-BPPV と長期臥床後 P-BPPV は、特発性 P-BPPV と比較して有意に遅延した。しかし、内耳性めまいに続発する P-BPPV は、Epley 法の 1 週間後の頭位眼振の消失率や Epley 法を行った後の頭位めまいの消失過程において、特発性 P-BPPV と差を認めなかった。

・めまいを伴うハント症候群 12 例において、全例が温度眼振検査で CP を認め、内耳道造影 MRI では 11 例が上前庭神経に造影効果を認めた。しかし、下前庭神経に造影効果を認めたのは 1 例だけであった(表 1)。このようにめまい、CP と上前庭神経の造影には有意な関連を認めたことから、ハント症候群のめまいは主に上前庭神経炎によるものと考えられた。

#### D. 考察

・メニエール病の聴力予後不良群の聴力は発症後 3 年間で悪化したが、聴力予後良好群の聴力は発症後 3 年間で悪化しなかった。メニエール病の聴力の予後悪化因子として、発症 3 年目までの聴力悪化が関係していると考えられた。聴力予後良好群はめまい発作により聴力が悪化しても回復するが、聴力予後不良群は回復せず、難聴が進行していた。このことから、聴力予後不良群ではめまい発作が頻発している可能性が考えられた。しかし、めまい発作があった患者の割合は、聴力予後不良群と聴力予後良好群の間で差はなく、めまい発作は発症後 3 年までに急激に減少したため、否定的である。このことから、聴力予後不良群はめまい発作に対する内耳の易傷害性が高いことが考えられた。SP/AP 比が高いメニエール病患者の聴力予後が悪く、内リンパ水腫の程度が大きいと次第に有毛細胞が変性する可能性が報告されていることから、聴力予後不良群は内リンパ水腫の程度が大きい可能性がある。聴力予後不良群は、聴力予後良好群と比較して、発症から治療開始までの期間が有意に長かった。このことから、早期介

入がメニエール病の聴力予後を改善する可能性が示唆された。本研究では、めまい発作後の 3 か月間に患者に浸透圧利尿薬を投与した。しかし、メニエール病の難聴には効果がないと報告されている。このことから、本研究で認められた早期介入の効果は、薬物の効果ではない可能性が示唆された。一方、本研究では、受診時に患者に生活習慣を変えてストレスを避けるように指導する生活指導を行った。生活指導群は、薬物治療群よりもメニエール病の聴力予後が良かったとの比較試験が報告されており、メニエール病の発症早期から生活指導を行うと聴力予後が改善される可能性が考えられた。

・頭部外傷や長期臥床後に発症する 2 次性 P-BPPV は、特発性 P-BPPV と比較して Epley 法の効果が乏しく、頭位めまいが消失しにくく難治である。一方、内耳性めまいの続発する P-BPPV の Epley 法後の頭位眼振、頭位めまいの予後は、特発性 P-BPPV と差がなかった。

・めまいを伴うハント症候群において、めまい、CP と上前庭神経の造影に有意な関連を認めたことから、ハント症候群のめまいは主に上前庭神経炎によるものと考えられた。顔面神経と上前庭神経の間には facio-vestibular anastomosis と呼ばれる神経吻合がある。ハント症候群は顔面神経の膝神経節に潜伏感染した VZV が再活性化して発症するが、VZV がこの吻合を介して顔面神経から上前庭神経に感染した結果、上前庭神経炎が引き起こされ、めまいが発症すると考えられた。上・下前庭神経は中枢側では接しており、VZV が上前庭神経から下前庭神経へも感染する可能性が考えられる。しかし、上前庭神経の方が下前庭神経より神経が長く、神経管が細く狭窄部位があるため、神経炎の際に上前庭神経の方が虚血に陥りやすいと推定した。

#### E. 結論

・メニエール病患者のうち、聴力予後不良群の聴力は発症後 2 年間で悪化したが、聴力予後良好群の聴力は発症後 2 年間で悪化しなかった。メニエール病の聴力の予後悪化因子として、発症 2 年目までの聴力悪化が関係していると考えられた。聴力予後良好群はめまい発作により聴力が悪化しても回復するが、聴力予後不良群は回復せず、難聴が進行していたことから、聴力予後不良群ではめまい発作

が頻発している可能性が考えられた。しかし、めまい発作があった患者の割合は、聴力予後不良群と聴力予後良好群の間で差はなく、めまい発作は発症後3年までに急激に減少したため、否定的である。このことから、聴力予後不良群はめまい発作に対する内耳の易傷害性が高いことが考えられた。聴力予後不良群は、聴力予後良好群と比較して、発症から治療開始までの期間が有意に長かったことから、早期介入がメニエール病の聴力予後を改善する可能性が示唆された。

・BPPV患者では、頭部外傷と長期臥床が頭位めまいの治癒経過を遷延させる因子と考えられた。しかし、内耳疾患は、頭位めまいの治癒経過に影響を与えなかった。

・ハント症候群のめまいは主に上前庭神経炎によるものと考えられた。再活性化したVZVがfacio-vestibular anastomosisを介して顔面神経から上前庭神経へ感染することにより、上前庭神経炎が引き起こされると推定した。前庭神経炎も同様の機序が考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・ G. Sato, K. Sekine, K. Matsuda and N. Takeda : Risk factors for poor outcome of single Epley maneuver and residual positional vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol.* 2013, in press.
- ・ H. Iwasaki, N. Toda, M. Takahashi, T. Azuma, K. Nakamura, SI. Takao, M. Harada, N. Takeda : Vestibular and cochlear neuritis in patients with Ramsay Hunt syndrome: a Gd-enhanced MRI study. *Acta Otolaryngol* 133:373-377, 2013
- ・ 松田和徳、関根和教、佐藤 豪、雫 治彦、植村哲也、武田憲昭 : 急性期のめまいに対するジフェニドールとベテヒスチンの治療効果 —患者による日常生活の障害の改善から評価した治療効果の比較。耳鼻と臨床 59 : 115-121、2013
- ・ 武田憲昭 : 良性発作性頭位めまい症。今日の治療指針 2013 医学書院 1295-1297, 2013
- ・ 武田憲昭 : 難治性めまいへの対応。日耳鼻 116 : 1185-1191、2013
- ・ 武田憲昭 : 小児のめまい診断・治療の要点。・  
ENTONI 158: 71-75, 2013
- ・ G. Sato, K. Sekine, K. Matsuda, N. Takeda : Effects of sleep position on time course in remission of positional vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol.* 132: 614-617, 2012.
- ・ 佐藤 豪、武田憲昭 : 良性発作性頭位めまい症。Clinical Neuroscience 30: 68-73, 2012.
- ・ 武田憲昭、佐藤 豪 : めまいとEBM. *JOHNS* 28: 167-171, 2012.
- ・ 武田憲昭、佐藤 豪 : 診療所で行うめまいの検査: 温度眼振検査. *ENTONI* 141: 45-49, 2012.
- ・ 武田憲昭 : めまい治療におけるステロイドと抗ウイルス薬の位置づけ. *ENTONI* 139: 39-43, 2012.
- ・ 小川 郁、北川泰久、寺本 明、武田憲昭、木村健二郎: 境界領域としてのめまい診療。日本医師会雑誌 140: 2050-2061, 2012
- ・ 武田憲昭、松田和徳: メニエール病 update : 診療ガイドライン. 耳喉頭頸 84: 985-988, 2012.
- ・ 武田憲昭 : メニエール病. 今日の治療指針 2012 年版、医学書院、pp. 1256-1257, 2012.
- ・ 武田憲昭 : メニエール病、蝸牛型メニエール病、遅発性内リンパ水腫 : リハビリは有効か. ENT 臨床フロンティア : 急性難聴の鑑別とその対処(高橋晴雄、編)、中山書店、pp. 189-190, 2012.
- ・ 武田憲昭 : メニエール病、蝸牛型メニエール病、遅発性内リンパ水腫 : 再発予防のための日常アドバイス. ENT 臨床フロンティア : 急性難聴の鑑別とその対処(高橋晴雄、編)、中山書店、pp. 191-192, 2012.
- ・ 武田憲昭 : 各めまい疾患の薬物治療. ENT 臨床フロンティア : めまいを見分ける・治療する (内藤 泰、編)、中山書店、pp. 300-302, 2012.
- ・ T. Imai, N. Takeda, M. Ito and H. Inohara : Natural course of positional vertigo in patients with apogeotropic variant of horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Auris Nasus Larunx* 38: 2-5, 2011.
- ・ 武田憲昭 : 反復するめまいへの対応. 日本医事新報 4523: 55-60, 2011.

- 武田憲昭：めまい患者にメイロン注射が有効なわけは？耳鼻咽喉科診療 私のミニマム・エッセンシャル、本庄 巖、市川銀一郎編、日本病院出版、pp. 56-57, 2011
  - 武田憲昭：めまい・平衡障害. 今日の治療指針 2011、医学書院、pp. 292-293, 2011.
  - 武田憲昭：自律神経機能異常はめまい発症に強くかかわっているか？救急・ERノート 1：もう怖くないめまいの診かた、帰し方（箕輪良行、編）、羊土社、pp. 218-222, 2011.
2. 学会発表
- N. Takeda :Symposium: Management of dizzy patients Pharmacological management of dizzy patients. 20<sup>th</sup> IFOS World Congress (Seoul, Korea) (2013. 6. 1~5)
  - Y. Wada, N. Takeda, K. Tsukamoto: Repeated snowboard exercise with conflict between body rotation and delayed visual feedback in the virtual reality world enhances head stability and slalom run performance in the real world in normal young subjects. 2nd Joint World Congress of ISPGR/Gait & Mental Function, Akita, Japan(2013. 6. 22~26)
  - S. Okazaki, S. Nishiike, H. Watanabe, T. Imai, A. Uno, T. Kitahara, A. Horii, N. Takeda and H. Inohara : The effect of age on the adaptation process of gait termination under the repeated optic flow stimulation. 2nd Joint World Congress of ISPGR/Gait & Mental Function, Akita, Japan, (2013. 6. 22~26)
  - 武田憲昭：難治性めまいへの対応. 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会 平成 25 年 5 月 札幌
  - 松田和徳、高石 静、阿部晃治、武田憲昭、関根和教：時定数を用いた方向交代性下向性眼振の病態の考察. 日本耳鼻咽喉科学会 第 39 回中国四国地方部会連合学会 平成 25 年 5 月 高知
  - 松田和徳、今井貴夫、滝本泰光、佐藤 豪、関根和教、猪原秀典、武田憲昭：持続性方向交代性下向性眼振の病態としての light cupula の証明. 第 72 回日本めまい平衡医学会 平成 25 年 11 月、大阪
  - G. Sato, K. Sekine, K. Matsuda, N. Takeda : Effects of sleep position on time course in remission of positional vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. 14th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Apr. 12-14, 2012. Kyoto, Japan.
  - N. Takeda : Pharmacological management of dizzy patients. The First Asian Otolaryngology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otolaryngology Jun. 2-3, 2012. Nagasaki, Japan.
  - G. Sato, K. Sekine, K. Matsuda, N. Takeda : A risk factor for persistent positional vertigo after Epley maneuver in patients with benign paroxysmal positional vertigo. 27th Barany Society meeting Jun. 10-13, 2012. Uppsala, Sweden.
  - T. Imai, C. Masumura, N. Takeda, T. Kitahara, A. Uno, A. Horii, S. Nishiike, K. Shingai-Higashi, S. Okazaki, T. Kamakura, Y. Takimoto, H. Inohara : 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
  - Y. Takimoto, T. Imai, N. Takeda, A. Uno, A. Horii, T. Kitahara, S. Nishiike, I. Koizuka, K. Shingai, C. Masumura, S. Okazaki, T. Kamakura, C. Maekawa, H. Inohara : Three-dimensional vestibulo-ocular reflex in eccentric rotation can evaluate the otolith function in humans. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012
  - S. Okazaki, S. Nishiike, H. Watanabe, T. Imai, A. Uno, T. Kitahara, A. Horii, N. Takeda, H. Inohara : Postural habituations to repeated optic flow stimulation in gait termination. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012
  - Y. Iwamoto, T. Imai, N. Takeda, A. Uno, A. Horii, T. Kitahara, S. Nishiike, K.

- Higashi-Shingai, C. Masumura, S. Okazaki, T. Kamakura, Y. Takimoto, H. Inohara : Translation from continuous horizontal nystagmus to geotropic positional nystagmus. 27th Barany Society Meeting in Uppsala, June, 2012
- N, Takeda : Vestibular and cochlear neuritis in patients with Ramsay Hunt syndrome: a Gd-enhanced MRI study. Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum Aug. 27-29, 2012. Roma, Italy.
  - 佐藤 豪、関根和教、松田和徳、武田憲昭 : 良性発作性頭位めまい症例の頭位めまいの消失期間関を遷延させる因子の検討. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会 平成 24 年 5 月新潟
  - 高橋美香、戸田直紀、東 貴弘、中村克彦、岩崎英隆、武田憲昭: ハント症候群における内耳道造影 MRI について. 第 35 回日本顔面神経研究会 平成 24 年 5 月、福島
  - 佐藤 豪、松田和徳、松岡百世、関根和教、武田憲昭 : めまいによりもたらされる日常生活障害に対する抗不安薬の改善効果. 第 71 回日本めまい平衡医学会 平成 24 年 11 月、東京
  - 松田和徳、今井貴夫、佐藤 豪、関根和教、猪原秀典、武田憲昭 : 中枢性方向交代性下方向性眼振の時定数による病態の考察. 第 71 回日本めまい平衡医学会 平成 24 年 11 月、東京
  - 岡崎鈴代、西池季隆、渡邊 洋、今井貴夫、宇野敦彦、堀井 新、北原 紘、武田憲昭、猪原秀典 : 視運動性刺激が歩行停止時の頭部位置と速度に与える影響. 第 71 回日本めまい平衡医学会 平成 24 年 11 月、東京
  - 滝本泰光、今井貴夫、宇野敦彦、武田憲昭、鎌倉武史、岡崎鈴代、西池季隆、北原 紘、堀井 新、真貝佳代子、肥塚 泉、猪原秀典 : 偏中心性回転で誘発される眼球運動の三次元解析を用いた評価. 第 71 回日本めまい平衡医学会 平成 24 年 11 月、東京
  - 御堂義博、今井貴夫、宇野敦彦、武田憲昭、猪原秀典、中前幸治 : 加速度・角速度センサを用いた頭位置換法時の頭部姿勢推定. 第 71 回日本めまい平衡医学会 平成 24 年 11 月、東京
  - 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の特徴と末梢性方向交代性上向性眼振との鑑別. 第 71 回日本めまい平衡医学会 平成 24 年 11 月、東京
  - 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 平成 23 年 5 月、京都
  - 太原一彦、阿部晃治、島田亜紀、武田憲昭 : メニエール病に対して内リンパ嚢再手術を行った 1 例. 第 37 回中国四国地方部会連合学会 平成 23 年 6 月、松山
  - 佐藤 豪、関根和教、松田和徳、武田憲昭 : 良性発作性頭位めまい症の治癒経過に影響を与える因子の検討. 第 70 回日本めまい平衡医学会 平成 23 年 11 月、千葉
  - 松田和徳、佐藤 豪、関根和教、武田憲昭 : 良性発作性頭位めまい症の治癒経過に対する睡眠頭位の影響. 第 70 回日本めまい平衡医学会 平成 23 年 11 月、千葉
  - 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、岡崎鈴代、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 平成 23 年 11 月、千葉
  - 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 ～三次元眼球運動解析による眼振の回転軸の検討～. 第 70 回日本めまい平衡医学会 平成 23 年 11 月、千葉
  - 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 平成 23 年 11 月、千葉
  - 増村千佐子、今井貴夫、北原 紘、宇野敦彦、西池季隆、堀井 新、武田憲昭、猪原秀典 : 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 70 回日本めまい平衡医学会 平成 23 年 11 月、千葉
  - 岡崎鈴代、西池季隆、今井貴夫、堀井 新、

北原 糺、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 平成 23 年 11 月、千葉

- ・武田憲昭：めまい治療のポイント：メニエ  
ール病を中心に. 第 21 回日本耳科学会 平  
成 23 年 11 月、宜野湾

**G. 知的財産権の出願・登録状況**  
(予定を含む。)

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

**H. 健康危険情報について**  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

難治性メニエール病に対する外科治療に関する研究

研究分担者 土井 勝美 近畿大学教授

研究要旨

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

2) 難治性良性発作性頭位めまい症（benign paroxysmal positional vertigo: BPPV）に対し半規管遮断術を実施した。対象は、半規管遮断術を行った難治性 BPPV 10 例である。内訳は男性 5 名、女性 5 名、年齢分布は 25 歳から 77 歳である。これらについて、術前と術後 6 カ月目のめまい・聴力について検討した。術前の診断は半規管結石症 7 例、半規管結石症とクプラ結石症の移行例が 2 例、light cupula 症が 1 例、病巣は後半規管 8 例、外側半規管 2 例であった。いずれの症例も術前に認めた頭位性めまい、頭位性眼振は術後に消失した。術後の聴力は、高音域聴力の低下を示したものがあつたが、会話域で 15dB 以上の悪化をきたしたものはなかった。半規管遮断術は、膨大部と遮断部間の内リンパ腔を閉鎖腔としクプラの変位を阻止する、BPPV に対する根治的な治療法である。その治療効果は後半規管結石症のみならず、クプラ結石症や light cupula 症においても認められた。難治性 BPPV に対する有用で安全な治療法であると考えられた。

3) メニエール病症例の約 70%は、保存的治療や生活改善により 1 年以内にめまい発作の消失をみる。すなわち、80-87%のメニエール病では内科的治療によりめまい発作を抑制可能である。一方で、7-10 年という長期間の観察では、めまいの改善率は 80-90%、消失は 20-60%とされ、一部の症例は難治性メニエール病と診断され外科治療の適応となる。難治性メニエール病の 1 例に対して、内リンパ嚢開放術を 3 回施行するもめまい制御が不良となり、最終的に前庭神経切断術を施行した。術後 6 ヶ月時点でめまいは完全に制御されており、日常生活でも平衡障害の自覚なく、現在のところ順調な経過である。2011 年度版のメニエール病診療ガイドラインに従えば、保存的治療に抵抗する難治性メニエール病に対しては、中耳加圧治療、内リンパ嚢開放術などの外科治療が第一選択となるが、それらの外科治療でも治療不能な症例に対しては、最終的には選択的前庭機能遮断術が適応となる。

4) 耳硬化症と内リンパ水腫について、関連性があるのか、偶発的なものであるのかは、現在もなお議論の分かれるところである。本研究では、硬化病巣の程度と水腫の発生に因果関係があるかどうかについて定量的な評価を行い、あわせて硬化病巣の浸潤程度や部位と前庭症状との関連についても検討した。耳硬化病巣の蝸牛、前庭、半規管への浸潤は、耳硬化症患者における、内リンパ水腫や前庭症状発生の理由となると考えられた。耳硬化症は、メニエール症候群の一疾患であることを側頭骨病理学的に証明することができた。耳硬化症の症例では、これまで推察されていた以上により高率に内リンパ水腫の合併がある、内リンパ水腫を病態とする前庭症状の随伴があることを認識すべきである。

A. 研究目的

1) メニエール病は耳鼻咽喉科を受診するす

べてのめまい患者のうちで 15%程度を占め、  
良性発作性頭位めまい症の次に多い疾患で

ある。その本態は、山川による側頭骨病理学的研究により特発性の内リンパ水腫であるとされる。そのため治療として水腫の軽減目的で利尿剤の投与が行われることが多い。しかしそのような保存的療法に抵抗を示す難治例も少なくない。難治症例については内リンパ嚢開放術、前庭神経切断術、鼓室内薬物注入療法などの外科的療法の適応となる。このうち内リンパ嚢開放術は、機能を温存しつつ水腫の軽減を目的とし理にかなった治療法といえる。われわれは保存的療法に抵抗するメニエール病に対し内リンパ嚢開放術を行ってきたので、その治療成績について報告する。

2) 良性発作性頭位めまい症 (benign paroxysmal positional vertigo: BPPV) はめまいを主訴とする患者のうち最多を占める疾患である。本疾患は、頭位の変換時に数十秒持続する回転性めまいと回旋性眼振を特徴とし、1921年にBaranyによってはじめて報告された。その後、1952年にDixとHallpikeによって、詳細な検討が行われ、眼振の出現には一定の潜時があり急速に増大し急速に減弱する、眼振は回旋性で方向交代性下向性を示す、いわゆるDix-Hallpike法で眼振の方向が逆転する、繰り返すことで眼振が消失するなどの特徴を有すると述べている。彼らは病理学的所見より耳石器の異常がその病態であると考へた。その後、SchucknechtはBPPV患者において好塩基性の物質が後半規管のクプラへ付着していることを見出し、クプラに付着した耳石の結晶がその病態であると考えた(クプラ結石症)。その後の病態生理学的な考察より、むしろ後半規管内に浮遊する物質に起因する(半規管結石症)可能性が示唆され、Epleyはこの理論に基づいて半規管内に迷入した耳石の結晶をもとの卵形嚢にもどす浮遊耳石置換療法(エプレー法)を考案した。その後、この治療法の有効性を示す報告が相つぎ、BPPVの病態は後半規管結石症であると考えられるようになった。さらにこれらの典型的BPPVとは異なる頭位性眼振を有するもののなかに、クプラ結石で説明できる症例や外側半規管に責任病巣が求められる症例が存在するなどさまざまなvariantも知られるようになった。Hornrubiaは、耳石器の平衡斑から遊離した耳石が内リンパ腔を自由に浮遊することによって引き起こされる前庭性疾患が

BPPVであると述べている。

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

3) メニエール病の外科治療として、Portmannは1928年に内リンパ嚢開放術を開始した。内リンパ嚢手術後1-2年間の観察で、めまいの再発率は約24%、8-10年の長期観察でも27-30%の成績で、本手術の施行後にもめまいの再発は少なからずある。最初の3年間の観察ではめまい発作は約75%で消失、聴力も同様に75%で安定。しかし、5年間の観察ではめまいのコントロールは50%に落ちるとされる。

外科治療の究極の手術として、前庭・半規管からの異常信号の遮断を目的に前庭神経切断術が施行される。最初の手術は、Krauseが耳鳴に対して第8神経切断術を(1898年)に行っている。Dandyは1924年より同手術を開始し、生涯で587例の手術を行ったとされる。1960年代になると、House、Fischらが選択的な前庭神経切断術を報告して再びこの手術がメニエール病に対する最終的な手術法として発展してきた。前庭神経に到達するアプローチ法により、経中頭蓋窩法、後迷路法、後S状静脈洞法に分類されている。

今回、難治性メニエール病の1例に対して、内リンパ嚢手術を3回施行し、最終的に前庭神経切断術でめまい発作の制御が可能となった症例を経験したので報告する。

4) 耳硬化症と内リンパ水腫について、関連性があるのか、偶発的なものであるのかは、現在もなお議論の分かれるところである。耳硬化症に内リンパ水腫が発生する理由として、耳硬化症病巣の前庭水管への浸潤による狭窄、閉塞が、水腫発生の理由であるとする報告が散見される。一方、Listonらは、耳硬化症病巣のラセン靭帯への浸潤による、ラセン靭帯のhyalinizationが理由であると推察した。現時点では一定の見解は得られておらず、側頭骨病理を用いて定量的に検討された報告は多くない。

House instituteの検討では水腫合併例は



5%と報告されているが、パパレララボの耳硬化症 183 temporal bone を見直したところ、程度の軽いものも含めると内リンパ水腫の合併例は 38%と、慢性中耳炎について 2 番目に高い合併頻度であった。本研究では、硬化病巣の程度と水腫の発生に因果関係があるかどうかについて定量的な評価を行った。

耳硬化症に前庭症状が合併する頻度は、臨床報告では 20-30%と報告されている。側頭骨病理を加えた検討では 10-12%と報告されており、Saim らは前庭症状発生の理由は前庭神経の変性であると結論づけているが、前庭神経への病巣の浸潤程度や部位とは関係がなく、神経変性の理由は不明であった。本研究では、硬化病巣の浸潤程度や部位と前庭症状との関連についても検討した。

## B. 研究方法

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

同期間中のめまい患者の新患数は 3372 例であり、メニエール病と診断されたものは 409 例（めまい患者の 12.1%）、うち内リンパ嚢開放術を施行されたものは 19 例（メニエール病の 4.6%）であった。このうち術後 12 カ月以上経過観察しえた 13 例を対象とした。内訳は、男性 8 例、女性 5 例、年齢分布は 26 歳から 68 歳（平均 49.1 歳）であった。手術までの罹病期間は 8 カ月から 48 カ月（平均 28.3 カ月）であった。

内リンパ嚢開放の術式に関しては、Portmann による原法の報告以来、いくつかの変法がある。我々は今日一般的に行なわれていると思われる内リンパ嚢外壁翻転術（北原法）を基本とした術式を用いている。概略について述べておくと、いずれも全身麻酔下に乳突削開を行い、後半規管の後方の骨壁を S 状静脈洞から脳硬膜が露出するまで慎重に削開する。内リンパ嚢を確認したのち外壁を内腔にいたるまで L 字状（場合によっては逆 L

字状）に切開をいれ翻転させる。内リンパ嚢開放部にはゼルフイルムの小片を 2~3 枚重ねて挿入し、さらにデカドロン浸透させたスポンゼルの小片で固定させた。なお内リンパ嚢が同定できなかつたものはなかつた。

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

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

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

術式について Parnes らに準じるが簡単に述べておく。いずれも全身麻酔下に乳突削開を行い外側半規管、後半規管の隆起を明らかにした。そして閉鎖すべき半規管の骨壁を楕円形に薄く削開し、島状に残った骨片を小ピックで除去した。そしてあらかじめ採取しておいたフィブリン糊を混合した骨パテの小片を開窓部に充填しフィブリン糊で固定した。術後の外リンパ漏出を防止するためにさらに周囲を骨パテで補強した。

3) 症例は 64 歳の女性で、右メニエール病の診断を受け保存的治療を受けていたが、右難聴、耳鳴を随伴する回転性めまい発作が頻発するようになり当科を紹介受診し、平成 13 年に右内リンパ嚢開放術を施行した。術後 6 年間めまいは良好に制御されていたが、平成 19 年になり再びめまい発作が出現、薬物治療でも制御不

能となったため、同年2回目の右内リンパ嚢開放術を施行した。術後3年間は何れも発作なく順調に経過していたが、平成22年になり再びめまい発作が出現し、同年3回目の右内リンパ嚢開放術を施行した。術後1年で再発したため、平成23年に中頭蓋窩法による右前庭神経切断術を施行した。

術前のCT検査では、右中耳内には異常所見なく、内リンパ嚢開放術により内リンパ嚢、後頭蓋窩の硬膜部分に骨欠損が確認できた。ちなみに、過去2回の内リンパ嚢再手術時の内リンパ嚢周囲の所見としては、肉芽組織の増生はなく、内リンパ嚢を被覆するように骨新生が確認できたのみであった。純音聴力検査では右80-90dBの感音難聴、カロリック検査では右CP、回転性めまい発作時には右向き水平性眼振が、緩解期には頭振後眼振としては左向き水平性眼振が観察された。

4) 対象は、米国ミネソタ大学が保有するヒト側頭骨標本の中で、耳硬化症183 temporal boneのうち中耳炎などの二次性内リンパ水腫をきたす可能性のある疾患を除外した132 temporal boneとした。内リンパ水腫の合併は37.9%にみられ、軽度水腫が過半数を占めていた。前庭症状を伴う症例は、27.7%にみられた。

132 temporal boneのうち、水腫合併の有無、前庭症状合併の有無の各々2群に分類し、耳硬化症病巣の部位、サイズ、内耳骨内膜への浸潤の程度において差がないか検討した。

水腫の程度は、3つの論文の基準を用い、mild, moderate, severe hydropsの3段階に分類した。蝸牛では、Reissner's membraneの膨隆の程度で分類し、90度こえるものをsevere hydropsとた。卵形嚢、球形嚢はmembraneのアブミ骨底板への付着程度で分類した。内耳骨内膜への浸潤の程度は、蝸牛がみられる全スライドで骨内膜への病巣浸潤の長さの合計とし、浸潤面積は全スライド内での最大面積を計測した。さらに蝸牛軸中央がみえるスライドと前後1枚の計3枚のスライドを用いて、血管条、ラセン靭帯の面積を計測した。

### C. 研究結果

1) 術前のステージは、1が2例(13%)、2が6例(40%)、3が3例(20%)、4が4例(27%)であった。術後のめまいに関しては、著明改

善8例(53%)、改善例6例(40%)、軽度改善1例(7%)であり、不変、悪化は認めなかった。聴力に関しては、有効1例(7%)、不変11例(73%)、悪化3例(20%)であった。なお2例(13%)は、それぞれ術後3年目と5年目に再手術を行なった。

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

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

3) 平成23年7月6日、経中頭蓋窩法により右前庭神経切断術を施行した。側頭部に4x5cm開頭の後、側頭葉を剥離・挙上して錐体骨上面を露出させ、顔面神経を膝神経節・迷路部より内耳道方向へ追いかけて内耳道を同定した。内耳道硬膜を切開すると、前方に顔面神経、Bill's barをはさんで後方に前庭神経が存在していた。耳道底側で上前庭神経を切断した後、直下に存在する下前庭神経も続いて切断し、さらに内耳孔側に十分距離を取って中枢側でも前庭神経の切断を行った。

術後6ヶ月が経過した時点で、回転性めまい発作の出現はなく、前庭代償の進行により日常生活における平衡障害は自覚していない。純音聴力検査は、術前と同じレベルに保たれている。

4) 病巣の内耳骨内膜への浸潤部位では、前庭、蝸牛、三半規管、内リンパ管の全ての部位において、水腫有り群、前庭症状有り群において有意に浸潤症例が多いという結果が得られた。特に内リンパ管への浸潤を示す4例では、全例で水腫合併有り、前庭症状ありとの結果であった。骨内膜への浸潤程度、浸潤面積の両者ともに、水腫群の方が有意に高値という結果が得られた。また水腫の程度との関連も確認され、水腫の程度がひどいものほど浸潤程度、面積ともに高値という結果が

得られた。

前庭症状との関連では、骨内膜への浸潤程度、面積両方とも前庭症状有り群の方が、有意に高値という結果が得られた。血管条、ラセン靭帯の面積計測の結果からは、全てのturnにおいて水腫合併の有無による差は確認できなかった。

#### D. 考察

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

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

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

今回の症例において、12カ月の評価判定期

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

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

半規管遮断術は内リンパ腔に開窓するので術後の副損傷として感音難聴の出現が懸念

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

3) 前庭神経切断術に関する当科の成績では、めまい発作の消失率は 100% で、聴力の保存も高率 (91.6%)、耳鳴については 10 点法で 7 以下に軽減した例を有効とすると 78.6% の有効率を得ている。めまいの予防効果という点では前庭神経切断術が最も成績が良く、1 回のみ手術でめまい発作が消失するよう患者が希望する場合や他の手術を行ったがめまいが再発するような症例に選択すべき手術法である。Dandy が行った初期の手術では聴力が犠牲になる以外に、顔面神経麻痺その他の合併症も少なからずあり、その後薬物療法にとって代わられた。現在でも、顔面神経麻痺、開頭に伴う髄液漏、髄膜炎などの危険性がある。

術後の注意点としては、一側の前庭機能廃絶により、術後自発性めまいが 2-3 日、誘発性めまいが約 1 週間続くと言われる。すぐに歩行、階段の昇降もできるようになり、2-3 週間で社会復帰は可能である。その後は前庭代償の進行により平衡障害はさらに軽快し、日常生活の上で特に支障となることはない。開頭を要すること、術後の前庭代償が不良となる可能性があり、65 歳以上の高齢者では適応に慎重にならざるを得ない。

4) 本研究の結果から、硬化性病巣の蝸牛、前庭、半規管の骨内膜への浸潤が水腫発生の理由ではないかと推察した。Liston らは外リンパへの病巣由来の toxin などの移行から、コルチ器や蝸牛外側壁の障害がおこり、内リンパの吸収障害がおこると推察しているが、我々の検討では、血管条、ラセン靭帯には変化を認めず、確証は得られなかった。

## E. 結論

1) 内リンパ嚢開放術後 12 ヶ月以上観察し得たメニエール病患者 19 例について、術後の聴力、めまいについて検討した。めまいについては、93% が改善以上と良好な制御率を示した。

術後聴力は 73% が不変であった。今後、聴力改善のための高濃度ステロイドの使用や、再発防止のための MMC の使用など、術式の進化が望まれた。

2) 半規管遮断術は、後半規管型 BPPV だけではなく外側半規管型に対しても有効である。また半規管結石症のみならずクプラ結石症やいわゆる light cupula 症に対して適応があると考えられる。

3) 難治性メニエール病の 1 例に対して、内リンパ嚢開放術を 3 回施行するもめまい制御が不良となり、最終的に前庭神経切断術を施行した。術後 6 ヶ月時点でめまいは完全に制御されており、日常生活でも平衡障害の自覚なく、現在のところ順調な経過である。2011 年度版のメニエール病診療ガイドラインに従えば、保存的治療に抵抗する難治性メニエール病に対しては、中耳加圧治療、内リンパ嚢開放術などの外科治療が第一選択となるが、それらの外科治療でも治療不能な症例に対しては、最終的には選択的前庭機能遮断術が適応となる。

4) 耳硬化病巣の蝸牛、前庭、半規管への浸潤は、耳硬化症患者における、内リンパ水腫や前庭症状発生の理由となると考えられた。耳硬化症は、メニエール症候群の一疾患であることを側頭骨病理学的に証明することができた。耳硬化症の症例では、これまで推察されていた以上により高率に内リンパ水腫の合併がある、内リンパ水腫を病態とする前庭症状の随伴があることを認識すべきである。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- K Terao, S Cureoglu, et al.: Pathologic correlations of otologic symptoms in acute lymphocytic leukemia. *Am J Otolaryngol HNS* 32: 13-18, 2011.
- K Terao, S Cureoglu, et al.: Marrow-Middle ear connections: a potential cause of otogenic meningitis. *Otol Neurotol* 32: 77-80, 2011.
- K Terao, S Cureoglu, et al.: Cochlear changes in presbycusis with tinnitus. *Am J Otolaryngol HNS* 32: 215-220, 2011.
- 土井勝美: 私の処方箋: 良性発作性頭位めまい症. *JOHNS* 27: 1328-1330,