

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861522

研究課題名(和文)難治性メニエール病めまい発作に対する新規治療法の開発

研究課題名(英文)Development of new treatment for refractory vertigo attack of Meniere's disease.

## 研究代表者

宮崎 浩充 (Miyazaki, Hiromitsu)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：70431575

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文):メニエール病患者での難治性めまい発作制御の治療選択肢の一つとして、経鼓膜換気チューブ留置術の有効性を検討した。まず基礎実験としてメニエール病モデルモルモットの系の確立を試みたが困難であったため、主に臨床研究を行った。メニエール病確実例12例に経鼓膜換気チューブ留置術を行い、めまい発作制御率を検討した。めまい発作制御率は著明改善または改善が10例(83.3%)、また純音聴力閾値は6例(50.0%)で不変であった。これらは内リンパ嚢開放術によるめまい発作制御率と同程度の治療効果であった。今回の検討から、メニエール病患者での難治性めまい発作に対する経鼓膜換気チューブ留置術の有効性が確認された。

研究成果の概要(英文): We have examined the efficacy of trans-tympanic ventilation tube insertion as a new treatment for refractory vertigo attack of Meniere's disease. It was too difficult for us to establish the experimental system about the Meniere guinea pigs, we examined the efficacy of trans-tympanic ventilation tube insertion for twelve Meniere's patients. The effectiveness for reduce the vertigo attack was found for ten of twelve Meniere's patients(83.3%), and the hearing level was preserved on six of twelve(50.0%) Meniere's patients. It was almost the same effectiveness as sac surgery for relieve a vertigo attack. From present analysis, the trans-tympanic ventilation tube insertion could be one of the effective option for traet a refractory vertiog attak of Meniere's disease.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：メニエール病 経鼓膜換気チューブ留置術

## 1. 研究開始当初の背景

メニエール病は難聴、耳鳴を伴う回転性めまい発作を反復する難治性進行性疾患である。内リンパ水腫の形成が原因とされているが、その発症機序には未だ不明な点が多い。メニエール病の有病率は 16~17 人/10 万人/年程度であり、日常診療でも該当患者を診察する機会が多い。治療はまず内服から始まるが、めまい発作のコントロールが難しい場合もしばしば経験する。メニエール病のめまい発作は激しい回転性めまいが起こり、日常生活が可能となるまで 2~3 日間かかることが多く、めまい発作の頻度が多いと日常生活が著しく制限され、就業者では職を失う場合もしばしばみられる。保存的治療でめまい発作の制御が難しい場合には、鼓室内ゲンタマイシン投与による化学的前庭破壊術、手術での内リンパ嚢開放術や前庭神経切断術など侵襲的治療法の適応となるため、低侵襲な治療法の確立が切望されている。

メニエール病で内リンパ水腫が形成される機序は未だ明らかではない。近年注目されているのは、ストレス刺激による血漿バゾプレッシン (VP) 増加が内耳での水代謝異常を引き起こし、その結果、内リンパが過剰となり内リンパ水腫が形成されるという説である。ストレス刺激により下垂体後葉から VP が分泌され、これが内耳血管基底細胞に発現するバゾプレッシン 2 型レセプター (V2R: 水代謝に関与) に作用し、水チャネルであるアクアポリン (AQP: 内耳血管条に発現していることは免疫組織化学および RT-PCR で確認されている) を介して内リンパ腔への水分分泌が増加すると推測されている。実際、モルモットに VP を投与すると血漿 VP 濃度に相関して内リンパ水腫が形成され、また VP 受容体拮抗剤の投与で内リンパ腔が虚脱することが報告されている。

メニエール病の動物モデルとして、これ

までに主に報告されているのは外科的に内リンパ嚢 (管) 閉塞を行うモデルである。この方法ではほぼ全例で内リンパ水腫を作成することができるが、前述の VP 投与モデルも含めて、従来のモデルでは内リンパ水腫を作成できても平衡障害が観察されないことが大きな問題であった。しかし最近、アルドステロン投与による内リンパ産生過剰とリポポリサッカライド (LPS) 鼓室内投与による内リンパ吸収阻害を組み合わせる内リンパ水腫を作成し、さらにエピネフリン鼓室内投与で内耳の一過性血流障害を惹起することで可逆的な平衡障害を引き起こすマウスモデルが報告された。このモデルは外科的処置を行わない点と、可逆的な平衡障害がみられる点で、メニエール病モデルとしてより適切と思われる。またこれらの動物モデルでの検討から、内リンパ水腫の形成だけでは平衡障害 (めまい発作) が起こらず、さらに内リンパ圧の急激な変化、内耳の血流障害、ライスネル膜を含む内耳膜迷路の透過性亢進など何らかの刺激が加わることでめまい発作が生じることが推測されている。これは、ヒト側頭骨切片でも、内リンパ水腫が生じているにも関わらずメニエール病症状が見られなかった症例が存在することにも合致している。

1960 年代、メニエール病で観察される内リンパ水腫の形成は、耳管狭窄による中耳の陰圧化が原因とする立場から、その治療法として経鼓膜換気チューブ留置が有効とする報告がなされた。しかしこの報告はその後追試が行われず、ほとんど注目されていなかったが、1980 年代からメニエール病のめまい発作改善に本手法が有効とする報告が再度散見され始めている。本手法は、少なくとも短期間ではめまい発作に対し高い制御率を示していることは徐々に認知され始めており、2011 年に初めてメニエール病診療ガイドラインにも記載された。しか

しこれまで本手法に関して基礎的検討を行った報告はごくわずかであり、その作用機序が明らかでないためか、一般医家にはほとんど普及していない。本手法が内耳に与える影響として(1)中耳腔の陽圧を解除し、内・外リンパ腔圧を減少させ、内リンパ水腫の進展を遅らせる(2)蝸牛窓膜を經由して内耳酸素分圧が上昇し、低酸素状態で障害されていた血管条の機能が回復する、などが推測されている。しかし、鼓室階の酸素分圧を増やしても、低酸素で障害された内リンパ電位はほとんど改善しないとする報告もあり、その機序はまだ分かっていない。臨床的な問題点として、鼓膜換気チューブ留置後、骨導聴力閾値が上昇する症例が見られるが、これはメニエール病の自然経過によるものと思われる。本研究では、経鼓膜換気チューブ留置でめまい発作の頻度が改善する機序と、本手法の問題点の一つである聴力障害が起こる機序について、その解析を試みた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、経鼓膜換気チューブ留置でめまい発作が制御される機序について、基礎および臨床の両面から検討を行い、メニエール病による難治性反復性めまい発作に対する新しい治療法を確立することである。

## 3. 研究の方法

(1)メニエール病モルモットモデルの作成：モルモットにバゾプレッシン(VP)を筋肉内注射で投与し、さらにリポポリサッカライド(LPS)鼓室内投与を行い、内リンパ水腫を作成し、エピネフリン鼓室内投与を追加して可逆的平衡障害を起こす。

(2)メニエール病モルモットモデルを、経鼓膜換気チューブ留置群(実験群1:両耳とも留置、実験群2:片耳のみ留置)と非

留置群(コントロール群)に分け、行動特性、眼振の有無を観察 Real Time-PCRで内耳血管条及び内リンパ囊でのアクアリン(AQP)、バゾプレッシンレセプター(V2R)、Na-K-2Cl 共輸送体(NKCC:水代謝に関係)の発現量の検討、血漿VP値の測定、また側頭骨切片を作成し、アポトーシスを起こしている細胞数の検討(急性内耳障害の指標として、免疫組織化学)内リンパ水腫の程度について比較を行う。

患者についても、経鼓膜換気チューブ留置前後での、調査票によるストレス因子の評価、血漿VP値、聴力閾値の変化について検討する。

## 4. 研究成果

当初の計画では、まずメニエール病モデルマウスの作成方法を参考とし、モルモットでの同様の系を確立予定であったが困難であった。動物実験での基礎研究の進展が難しかったため、研究計画の次の段階として、患者での臨床研究を行った。東北大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科を受診したメニエール病確実例12例(男性7名、女性5名)に、説明と同意のもと、局所麻酔下に外来で経鼓膜換気チューブ留置術を行い、その後のめまい発作の軽減率を観察した(平均年齢40.3歳、めまい発症から経鼓膜換気チューブ留置までの平均観察期間11.1か月)。めまい発作の頻度は著明改善が4例(33.3%)、改善が6例(50.0%)、いったんめまい発作の改善がみられたが早期にめまい発作の再発を来し、ゲンタマイシン鼓室内投与を行った例が1例(8.3%)、めまい発作の軽減が見られないままゲンタマイシン鼓室内投与を行った例が1例(8.3%)見られた。純音聴力検査での聴力閾値は6例(50.0%)で不変、6例(50.0%)で閾値の上昇が見られた。

今回の治療成績ではめまい発作の著明改

善または改善が10例(83.3%)見られた。メニエール病めまい発作軽減目的で内リンパ嚢開放術を行った最近の報告では86%程度であり(Derebery et al. 2010, Gordon et al. 2010)めまい発作の制御率にはほとんど差が見られなかった。上記の報告では聴力保存率は71~79%とされており、経鼓膜換気チューブ留置術の方がやや劣る結果となった。今回の検討からは、難治性メニエール病のめまい発作軽減に対する経鼓膜換気チューブ留置術は、従来行われてきた内リンパ嚢開放術、ゲンタマイシン鼓室内注入術に比べると低侵襲で施行でき、かつめまい発作の制御率もほとんど劣らないが、聴力の保存率がやや低い結果であった。

メニエール病患者の生活の質を著しく下げているのはめまい発作であることは疑いが無い。難治性メニエール病患者の治療の選択肢の一つとして、経鼓膜換気チューブ留置術は、症例によっては非常に有用な治療方法の選択肢の一つとなり得ると思われる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

(1) Audiological evidence of therapeutic effect of steroid treatment in neuromyelitis optica with hearing loss. Takanashi Y, Misu T, Oda K, Miyazaki H, Yahata I, Hidaka H, Fujihara K, Kawase T, Kobayashi T, Katori Y. J Clin Neurosci. 2014 Dec;21(12):2249-51. 査読あり

(2) Effects of contralateral noise on the 20-Hz auditory steady state response--magnetoencephalography study. Usubuchi H, Kawase T, Kanno A, Yahata I, Miyazaki H, Nakasato N, Kawashima R,

Katori Y. PLoS One. 2014 Jun 10;9(6) 査読あり

(3) Severe acute otitis media caused by mucoid streptococcus pyogenes in a previously healthy adult. Kakuta R, Yano H, Hidaka H, Miyazaki H, Irimada M, Oda K, Arai K, Ozawa D, Takahashi T, Kaku M, Katori Y. Tohoku J Exp Med. 2014;232(4):301-4. 査読あり

(4) Osteoma of the internal auditory canal mimicking vestibular schwannoma: case report and review of 17 recent cases. Suzuki J, Takata Y, Miyazaki H, Yahata I, Tachibana Y, Kobayashi T, Kawase T, Katori Y. Tohoku J Exp Med. 査読あり 2014;232(1):63-8. Review.

(5) 当科におけるめまい外来症例の臨床検討 八幡 湖, 宮崎 浩充, 織田 一葉, 高梨 芳崇, 川瀬 哲明, 小林 俊光, Equilibrium Research : 73 巻 2 号 Page61-68(2014.04)、査読あり

(6) 一般医が知っておくべき耳鼻咽喉科領域の診察 宮崎 浩充, レジデントノート : vol.16 No.11, 52-59, 2014、査読なし

(7) Masking effects in patients with auditory neuropathy-possible involvement of suppression mechanism caused by normal outer hair cell function.

Oda K, Kawase T, Takata Y, Miyazaki H, Hidaka H, Kobayashi T. Otol Neurotol. 2013 Jul;34(5):868-76. 査読あり

(8) Identification of Actinomyces meyeri actinomycosis in middle ear and mastoid by 16S rRNA analysis. Kakuta R, Hidaka H, Yano H, Miyazaki H, Suzuki H, Nakamura Y, Kanamori H, Endo S, Hirakata Y, Kaku M, Kobayashi T. J Med Microbiol. 2013 Aug;62(Pt 8):1245-8. 査読あり

(9) Congenital cholesteatoma is predominantly found in the posterior-superior quadrant in the Asian population: systematic review and meta-analysis, including our clinical experience.

Hidaka H, Yamaguchi T, Miyazaki H, Nomura K, Kobayashi T. Otol Neurotol. 2013 Jun;34(4):630-8. 査読あり

(10) Infantile tullio phenomenon.

Kakisaka Y, Hino-Fukuyo N, Miyazaki H, Kure S. J Pediatr. 2013 Apr;162(4):880. 査読あり

〔学会発表〕(計 3 件)

(1) 宮崎 浩充、当科における難治性メニエール病患者への対応 - 経鼓膜換気チューブ留置術を中心として -、第5回福岡若手めまい研究会、2014年1月、ホテル日航福岡(福岡市)

(2) 宮崎 浩充、当科における難治性メニエール病患者への対応 - 経鼓膜換気チューブ留置術を中心として -、第13回宮城めまい研究会、2013年11月、勝山館(仙台市)

(3) 宮崎 浩充、八幡 湖、織田 一葉、高梨 芳崇、川瀬 哲明、小林 俊光、Tullio現象を契機として発見された小児上半規管裂隙症候群の2症例、第114回日本耳鼻咽喉科学会総会、2013年5月、ロイトン札幌(札幌市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮崎 浩充 (Miyazaki, Hiromitsu)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号: 70431575

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: