

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 18 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591890

研究課題名（和文）めまいの新概念，半規管クプラの形態異常に関する基礎的研究

研究課題名（英文）Study to establish a new concept of vertigo based on morphological change of cupula.

研究代表者

鈴木 衛（SUZUKI MAMORU）

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：80116607

研究成果の概要（和文）：

耳毒性薬物投与、膜迷路障害、前庭動脈遮断後に半規管クプラは収縮するなどの形態変化を起こした。とくに血流障害によって感覚上皮とクプラが高度に障害されること、クプラより感覚上皮の障害が早期に起こることが判明した。血流障害はとくに高度の感覚上皮障害を起こして急性めまいの原因になる。循環障害リスクのある症例では速やかに循環動態を改善することが重要で、薬物治療が無効のときは早期に平衡訓練を行うべきと考えられた。

研究成果の概要（英文）：

Insults, such as injection of the ototoxic drugs, rupture of the membranous labyrinth and occlusion of the vestibular artery resulted in various degrees of the cupular shrinkage. Particularly, artery occlusion caused the rapid and severe changes. The sensory epithelial change developed earlier than that of the cupula. These results indicate that the cupular change can be a cause of vertigo and circulation disorder induces acute and severe vertigo. For the cases with high risk circulation disorder, circulation should be improved as early as possible. When drug treatment is not effective, early rehabilitation is recommended.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2012 年度	700,000	210,000	910,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
2010 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：めまい、クプラ、半規管、形態異常、内耳障害

1. 研究開始当初の背景

半規管クプラは、半規管膨大部に存在し、頭部の回転を半規管感覚細胞に伝え、前庭眼反射を引き起こす重要な受容器であるが、構造自体が脆弱なために詳しい研究は少ない。しかし、脆弱であるだけに容易に形態的变化を蒙ることが予想される。血流障害は反復する末梢性めまいの原因として以前から推察されていたが、実験で証明することは困難であった。今回、種々の負荷を半規管やクプラに与え、クプラの形態学的、生理学的変化について検索する。これによりクプラの障害が原因となる新しい末梢性めまいの概念を確立する。

2. 研究の目的

アミノ配糖体系抗生物質投与（ゲンタマイシン、GM）、膜迷路障害、血流障害などの種々の負荷を半規管やクプラに与え、クプラの形態学的、生理学的変化について検索する。これによりめまいの病態と温度眼振反応のメカニズムを解明し、クプラの障害が原因となる末梢性めまいと温度眼振の新概念を確立する。

3. 研究の方法

GM投与、膜迷路障害、前庭動脈遮断による血流障害後のウシガエル半規管クプラと半規管感覚上皮の形態学的、生理学的変化について研究する。クプラの形態学的変化は実体顕微鏡で観察し、感覚細胞の形態変化は光学的顕微鏡で観察する。より詳しい変化の観察には透過型電子顕微鏡も用いる。感覚上皮の生理学的評価には機械的リンパ流動下の膨大部神経活動電位（CAP）を用いる。

4. 研究成果

GM投与、膜迷路障害、血流障害後、クプラは種々の形態的变化を起こした。代表的な所見は収縮で、常にクプラの辺縁から起こっていた。クプラの変化と感覚上皮のそれとは必ずしも一致せず、クプラの変化が高度でも感覚上皮の形態、CAPともに正常に近いものも多かった。この場合は強い頭位性めまいが起こることが予想される。また、クプラ周囲と半規管膨大部壁の間隙のため温度眼振反応が低下することも考えられた。また、クプラが巨

大化した所見もみられた。ウシガエルの前庭動脈を遮断すると、感覚細胞の障害が速やかに起き、クプラの障害は軽度でも感覚上皮全体が基底膜から剥離するなど障害が顕著になることが判明した。以上から、基底膜側つまり支持細胞の障害が感覚上皮の障害に大きく影響し、これがクプラの形態変化を惹起すると考えられた。また、血流障害はとくに高度の感覚上皮障害を起こし、急性めまいの原因になることが分かった。循環障害リスクのある症例では、速やかに循環動態を改善することが重要で、薬物療法が無効であれば早期に平衡訓練を行うのが望ましいと考えられた。

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6件）

(1) Otsuka K, Suzuki M, Negishi M, Shimizu S, Inagaki T, Konomi U, Kondo T, Ogawa Y: The efficacy of physical therapy for intractable cupulolithiasis in an experimental model. *J Laryngol Otol* 2013, 127:463-467

(doi:10.1017/S0022215113000698)（査読有）

(2) Kondo T, Suzuki M, Konomi U, Otsuka K, Inagaki T, Shimizu S, Ogawa Y: Changes in the cupula after disruption of the membranous labyrinth. *Acta Otolaryngol* 2012, 132:228-233(doi:

10.3109/00016489.2011.635385)（査読有）

(3) 鈴木 衛: クプラの構造とめまい発症への関与. *耳喉頭頸* 2012, 84:515-523

(4) Otsuka K, Suzuki M, Shimizu S, Konomi U, Inagaki T, Iimura Y, Hayashi M, Ogawa Y: Model experiments of otoconia stability after canalith repositioning procedure of BPPV. *Acta Otolaryngol*: 2010 [Epub ahead of print]2010 (doi: 10.3109/00016480903456318)（査読有）

(5) Konomi U, Suzuki M, Otsuka K, Shimizu A, Inagaki T, Hasegawa G, Shimizu S, Motohashi R: Morphological change of the cupula due to an ototoxic agent -A comparison with semicircular canal

pathology-. Acta Otolaryngol 130:652-658, 2010 (doi: 10.3109/00016480903370779) (査読有)

(6) Iimura Y, Suzuki M, Otsuka K, Inagaki T, Konomi U, Shimizu S: Effect of cupula shrinkage on the semicircular canal activity. Acta Otolaryngol 130: 1092-1096, 2010

(doi: 10.3109/00016481003677456) (査読有)

〔学会発表〕 (計 19 件)

学会発表

- ① 大塚康司, 根岸美帆, 鈴木 衛, 稲垣太郎, 矢富正徳, 許斐氏元, 近藤貴仁, 小川恭生: 振動による卵形囊耳石遊離実験ー正常および内耳障害モデルでの検討ー. 第 71 回日本めまい平衡医学会 (東京) (2012. 11. 28~30)
- ② 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前庭器の形態的变化. 第 71 回日本めまい平衡医学会 (東京) (2012. 11. 28~30)
- ③ Suzuki M, Otsuka K, Inagaki T, Konomi U, Kondo T, Shimizu S, Ogawa Y: Keynote lecture: Translational labyrinthine model for understanding BPPV etiology. 8th International Academic Conference/Workshop (Malaga, Spain) (2012. 8. 24)
- ④ Inagaki T, Suzuki M, Otsuka K, Yatomi M, Negishi M, Ogawa Y: Effect of the ischemia on the vestibule: model experiment using bullfrog. 27th Barany Society Meeting (Uppsala, Sweden) (2012. 6. 10~13)
- ⑤ Suzuki M: Precongress Lecture: Functional property of cupula and its involvement in BPPV etiology. 24th Congress of the Korean Balance Society (Seoul, Korea) (2012. 6. 3)
- ⑥ Suzuki M: Precongress Lecture: Application of model experiments for understanding BPPV mechanism. 24th Congress of the Korean Balance Society (Seoul, Korea) (2012. 6. 3)
- ⑦ 根岸美帆, 大塚康司, 鈴木 衛, 稲垣太郎, 矢富正徳, 許斐氏元, 近藤貴仁, 小川恭生: 振動による BPPV 発症のメカニズムーモデル実験による検討. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会 (新潟) (2012. 5. 9~12)
- ⑧ 近藤貴仁, 鈴木 衛, 許斐氏元, 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ークプラと半規管神経活動電位の比較検討ー. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会 (京都) (2011. 5. 19~21)
- ⑨ 鈴木 衛: シンポジウム「めまいの臨床: 最近の進歩」BPPVー診断と治療の進歩. 第 52 回日本神経学会学術大会 (名古屋) (2011. 5. 18~20)
- ⑩ 近藤貴仁, 鈴木衛, 許斐氏元, 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クプラの形態変化. 第 69 回日本めまい平衡医学会 (京都) (2010. 11. 17~19)
- ⑪ Inagaki T, Suzuki M, Iimura Y, Otsuka K, Shimizu S, Konomi U, Ogawa Y: Effect of morphological cupula change on the ampullary nerve activity. Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders (Kyoto) (2010. 11. 14~17)
- ⑫ Konomi U, Suzuki M, Otsuka K, Inagaki T, Iimura Y, Kondo T, Ogawa Y: Morphological change of the cupula and its effect on the ampullary nerve potentials after mechanical rupturing of the membranous labyrinth. Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders (Kyoto) (2010. 11. 14~17)
- ⑬ Otsuka K, Konomi U, Suzuki M, Inagaki T, Hasegawa G, Shimizu S, Kondo T: Morphological change of the

- semicircular canal cupula due to an ototoxic agent - a new etiology of positional vertigo -. The 13th Korea Japan Joint Meeting (Seoul, Korea) (2010. 9. 9~11)
- ⑭ Suzuki M, Konomi U, Otsuka K, Iimura Y, Inagaki T, Kondo T, Ogawa Y: Morphological change of the cupula and its effect on the semicircular canal activity. 47th Inner Ear Biology Workshop (Prague, Czech Republic) (2010. 8. 31)
- ⑮ Otsuka K, Konomi U, Suzuki M, Inagaki T, Hasegawa G, Shimizu S, Kondo T: Effect of an ototoxic agent on cupular morphology—a comparison with semicircular canal pathology -. XXVI Barany Society Meeting (Reykjavik, Iceland) (2010. 8. 18~21)
- ⑯ Inagaki T, Suzuki M, Iimura Y, Otsuka K, Shimizu S, Konomi U, Ogawa Y: The effect of morphological cupula change on caloric response. XXVI Barany Society Meeting (Reykjavik, Iceland) (2010. 8. 18~21)
- ⑰ Suzuki M, Iimura Y, Konomi U, Otsuka K, Inagaki T, Shimizu S, Ogawa Y: Physiological effect of cupula shrinkage on the semicircular canal activity. XXVI Barany Society Meeting (Reykjavik, Iceland) (2010. 8. 18~21)
- ⑱ 稲垣太郎, 鈴木衛, 飯村陽一, 大塚康司, 清水重敬, 許斐氏元: クプラの変性が温度刺激反応に及ぼす効果. 第111回日本耳鼻咽喉科学会(仙台) (2010. 5. 20~22)
- ⑲ Suzuki M: Symposium: Management of BPPV based on model experiment

findings. 20th International Medical Course. Japanese Peruvian Association Polyclinic department (Lima, Peru) (2010. 3. 24)

[図書] (計1件)

(1) Suzuki M: Basic and clinical approach to BPPV based on model experiment results. SPIO Publish. Co. 2012 (総ページ数: 150頁)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 衛 (SUZUKI MAMORU)
東京医科大学・医学部・教授
研究者番号: 80116607

(2) 研究分担者

稲垣 太郎 (INAGAKI TARO)
東京医科大学・医学部・講師
研究者番号: 80366103