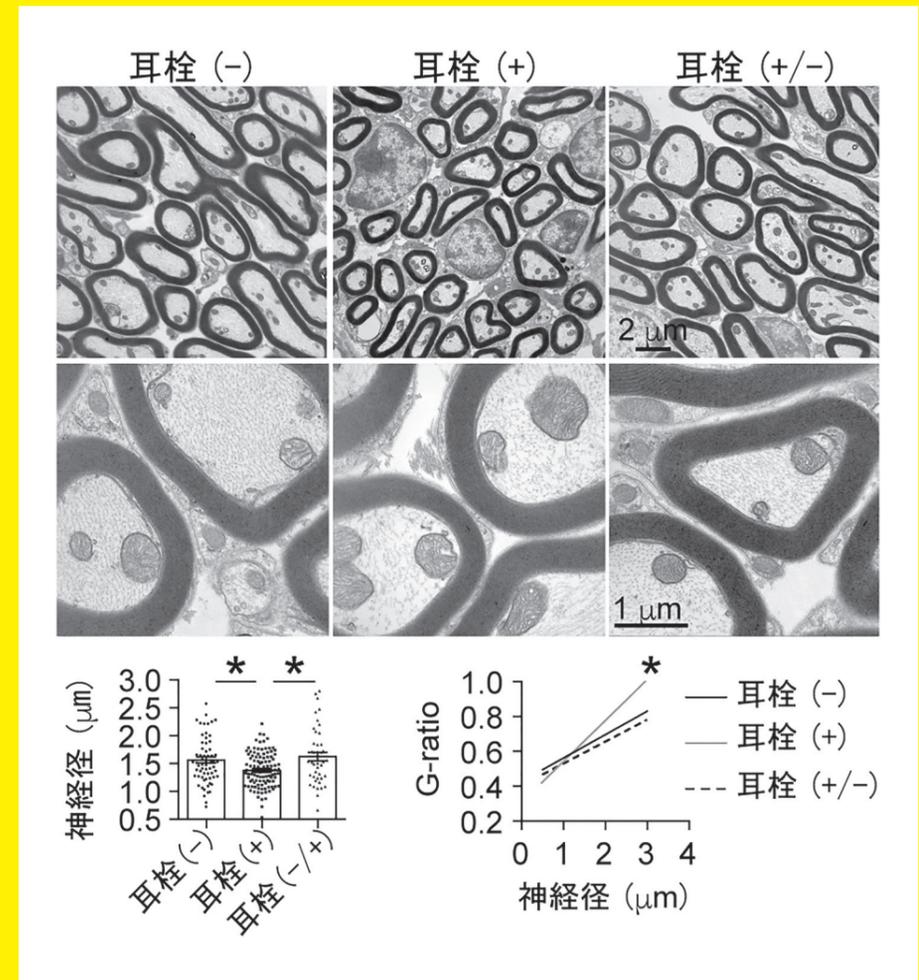


# 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス

Vol. 34



## 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会会則

- 1) 本会を耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会と称し、耳鼻咽喉・頭頸部ならびに関連する領域の神経組織・生理・薬理・生化学・免疫・分子生物・遺伝など生体のホメオスターシス維持に関する機構の、基礎的、臨床的研究の推進と若手研究者の育成を図り、会員相互の交流親睦を促進することを目的とする。
- 2) 本会の事務連絡所を関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室（大阪府枚方市新町二丁目五番一号）におく。
- 3) 本会の目的を遂行するために次の事業を行う。
  - 1 年1回の研究会を開催する。
  - 2 会誌を発行する。
  - 3 その他。
- 4) 会員は所定の手続きを経て入会し、本会の事業に参加する。他に賛助会員をおくことができる。
- 5) 本会には世話人代表1名、世話人および幹事若干名、年次会長1名をおく。（任期は年次会長は1年、他は3年とする）  
世話人会は会の運営に当たり、幹事は世話人を補佐し、年次会長は年次研究会を主催する。
- 6) 本会の会費  
本会の経費は会費およびその他の収入をもってあてる。  
本会の会計年度は4月1日より翌年3月末とする。
- 7) 本会則は平成28年8月27日より適用する。

以上

### 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会

世話人代表・・・岩井 大（関西医大）

|                   |             |              |
|-------------------|-------------|--------------|
| 世話人・・・高野 賢一（札幌医大） | 松原 篤（弘前大）   | 野中 学（東女医大）   |
| 欠畑 誠治（山形大）        | 香取 幸夫（東北大）  | 山田武千代（秋田大）   |
| 室野 重之（福島医大）       | 西野 宏（自治医大）  | 太田 伸男（東北医薬大） |
| 田淵 経司（筑波大）        | 大久保公裕（日本医大） | 塩谷 彰浩（防衛医大）  |
| 池田 勝久（順天堂大）       | 小林 一女（昭和 大） | 山嵜 達也（東京大）   |
| 山下 拓（北里大）         | 櫻井 大樹（山梨大）  | 肥塚 泉（聖マリ医大）  |
| 堀井 新（新潟大）         | 將積日出夫（富山大）  | 宇佐美真一（信州大）   |
| 三輪 高喜（金沢医大）       | 藤枝 重治（福井大）  | 吉崎 智一（金沢大）   |
| 岩崎 真一（名市大）        | 楯谷 一郎（藤田医大） | 曾根三千彦（名古屋大）  |
| 北原 紘（奈良医大）        | 清水 猛史（滋賀医大） | 竹内 万彦（三重大）   |
| 平野 滋（京府医大）        | 猪原 秀典（大阪大）  | 大森 孝一（京都大）   |
| 保富 宗城（和医大）        | 角南貴司子（大市大）  | 土井 勝美（近畿大）   |
| 武田 憲昭（徳島大）        | 丹生 健一（神戸大）  | 阪上 雅史（兵庫医大）  |
| 兵頭 政光（高知大）        | 羽藤 直人（愛媛大）  | 星川 広史（香川大）   |
| 西崎 和則（岡山大）        | 竹野 幸夫（広島大）  | 竹内 裕美（鳥取大）   |
| 山下 裕司（山口大）        | 原 浩貴（川崎医大）  | 川内 秀之（島根大）   |
| 倉富勇一郎（佐賀大）        | 中川 尚志（九州大）  | 坂田 俊文（福岡大）   |
| 折田 頼尚（熊本大）        | 熊井 良彦（長崎大）  | 鈴木 正志（大分大）   |
| 鈴木 幹男（琉球大）        | 東野 哲也（宮崎大）  | 黒野 祐一（鹿児島大）  |

順不同

幹事・・・北尻 雅則（有澤総合病院） 八木正夫（関西医大） 日高浩史（関西医大）

事務局・・・関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室内

〒573-1010大阪府枚方市新町2-5-1

TEL 072 - 804 - 0101

注）表紙の図は、北里大学 栗岡隆臣先生の本誌掲載の図を使用しました。

# 第37回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会を終えて

第37回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会会長  
聖マリアンナ医科大学 耳鼻咽喉科  
肥 塚 泉



新元号である令和最初の開催となる令和元年度の「第37回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会」を例年通り、8月の最終週土曜日に大阪で、聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科の担当で開催させていただきました。一般演題24題、参加者41名と、多くの先生方にご参集いただき、例年通り活気あふれる研究会になりました。ご参加いただいた先生方、関係者の先生方に、厚く御礼申し上げます。

一般演題では、めまいの臨床検査と基礎研究の群から始まり、顔面神経、難聴、嗅覚、そして頭頸部腫瘍分野と、充実した内容の演題で構成された6群が、各群座長により手際よく進行されました。とくに今回は、めまいに関する演題が10題と全体の41.7%を占め、これまでとは少し趣が異なる研究会となりました。ランチョンセミナーおよび特別講演には本研究会にふさわしい内容のものを企画させていただきました。元宇宙航空研究開発機構（JAXA）の筑波宇宙センター健康増進室室長、現筑波航研代表で、宇宙飛行士のドクターであるFlight Surgeonの資格をお持ちの嶋田和人先生に「眼・泌尿器疾患・アレルギー疾患～国際宇宙ステーションの現状～及び一般臨床への応用」として宇宙医学の歴史と今後の展望を、聖マリアンナ医科大学生理学教室の教授 幸田和久先生に「分子の機能から小脳を知る－Cbln1- $\delta$ 2グルタミン酸受容体の機能の解明」として我々耳鼻咽喉科医と関係が深い前庭代償を含めた小脳のbrain scienceにおける最新の情報を、ご講演いただきました。お二方とも大変興味深いお話をしてくださいました。

本研究会は今から38年前の昭和58年に第1回が開催されました。それから約40年間、脈々と続けられ、耳鼻咽喉科学における基礎研究の発表そして討論の場として今でも重要な位置を占めています。耳鼻咽喉科領域における基礎研究の面白さと重要性を若いころの私に教えてくれたのは本研究会でした。これからも若い先生方が本研究会に積極的に参加して、基礎研究の面白さと重要性に気付いてくれることを祈念しています。

|        |                        | 開 催 日             | 会 長                   |
|--------|------------------------|-------------------|-----------------------|
| 第 1 回  | 頭 頸 部 自 律 神 經 懇 話 会    | 昭 和 58 年 8 月 27 日 |                       |
| 第 2 回  | 〃                      | 昭 和 59 年 8 月 18 日 |                       |
| 第 3 回  | 〃                      | 昭 和 60 年 8 月 24 日 |                       |
| 第 4 回  | 〃                      | 昭 和 61 年 8 月 23 日 |                       |
| 第 5 回  | 頭 頸 部 自 律 神 經 研 究 会    | 昭 和 62 年 9 月 5 日  | 熊 澤 忠 躬 (関 西 医 大)     |
| 第 6 回  | 〃                      | 昭 和 63 年 8 月 27 日 | 松 永 亨 (大 阪 大 学)       |
| 第 7 回  | 〃                      | 平 成 1 年 8 月 26 日  | 戸 川 清 (秋 田 大 学)       |
| 第 8 回  | 〃                      | 平 成 2 年 8 月 25 日  | 石 井 哲 夫 (東 女 医 大)     |
| 第 9 回  | 〃                      | 平 成 3 年 8 月 24 日  | 進 武 幹 (佐 賀 医 大)       |
| 第 10 回 | 〃                      | 平 成 4 年 8 月 22 日  | 熊 澤 忠 躬 (関 西 医 大)     |
| 第 11 回 | 〃                      | 平 成 5 年 8 月 28 日  | 高 坂 知 節 (東 北 大 学)     |
| 第 12 回 | 〃                      | 平 成 6 年 8 月 27 日  | 西 村 忠 郎 (保 健 衛 生 大)   |
| 第 13 回 | 〃                      | 平 成 7 年 8 月 19 日  | 坂 倉 康 夫 (三 重 大 学)     |
| 第 14 回 | 〃                      | 平 成 8 年 8 月 31 日  | 大 山 勝 (鹿 児 島 大)       |
| 第 15 回 | 〃                      | 平 成 9 年 8 月 30 日  | 小 宮 山 莊 太 郎 (九 州 大 学) |
| 第 16 回 | 〃                      | 平 成 10 年 8 月 22 日 | 中 井 義 明 (大 阪 市 大)     |
| 第 17 回 | 〃                      | 平 成 11 年 8 月 21 日 | 齋 藤 等 (福 井 医 大)       |
| 第 18 回 | 〃                      | 平 成 12 年 8 月 26 日 | 山 下 敏 夫 (関 西 医 大)     |
| 第 19 回 | 〃                      | 平 成 13 年 8 月 25 日 | 久 保 武 (大 阪 大 学)       |
| 第 20 回 | 〃                      | 平 成 14 年 8 月 24 日 | 洲 崎 春 海 (昭 和 大 学)     |
| 第 21 回 | 〃                      | 平 成 15 年 8 月 23 日 | 阪 上 雅 史 (兵 庫 医 大)     |
| 第 22 回 | 〃                      | 平 成 16 年 8 月 28 日 | 山 下 裕 司 (山 口 大 学)     |
| 第 23 回 | 〃                      | 平 成 17 年 8 月 27 日 | 細 井 裕 司 (奈 良 医 大)     |
| 第 24 回 | 〃                      | 平 成 18 年 8 月 26 日 | 武 田 憲 昭 (徳 島 大 学)     |
| 第 25 回 | 〃                      | 平 成 19 年 8 月 25 日 | 湯 本 英 二 (熊 本 大 学)     |
| 第 26 回 | 〃                      | 平 成 20 年 8 月 23 日 | 山 根 英 雄 (大 阪 市 大)     |
| 第 27 回 | 〃                      | 平 成 21 年 8 月 29 日 | 友 田 幸 一 (関 西 医 大)     |
| 第 28 回 | 〃                      | 平 成 22 年 9 月 11 日 | 大 森 孝 一 (福 島 医 大)     |
| 第 29 回 | 〃                      | 平 成 23 年 8 月 27 日 | 曉 清 文 (愛 媛 大 学)       |
| 第 30 回 | 耳 鼻 咽 喉 科 ニューロサイエンス研究会 | 平 成 24 年 8 月 25 日 | 森 望 (香 川 大 学)         |
| 第 31 回 | 〃                      | 平 成 25 年 8 月 24 日 | 池 田 勝 久 (順 天 堂 大 学)   |
| 第 32 回 | 〃                      | 平 成 26 年 8 月 30 日 | 石 川 和 夫 (秋 田 大 学)     |
| 第 33 回 | 〃                      | 平 成 27 年 8 月 29 日 | 丹 生 健 一 (神 戸 大 学)     |
| 第 34 回 | 〃                      | 平 成 28 年 8 月 27 日 | 三 輪 高 喜 (金 沢 医 大)     |
| 第 35 回 | 〃                      | 平 成 29 年 8 月 26 日 | 岩 井 大 (関 西 医 大)       |
| 第 36 回 | 〃                      | 平 成 30 年 8 月 25 日 | 北 原 糺 (奈 良 医 大)       |
| 第 37 回 | 〃                      | 令 和 1 年 8 月 24 日  | 肥 塚 泉 (聖 マリア ン 医 大)   |

# 目 次

## 第37回 研究会

ランチョンセミナー [司会：肥塚 泉 (聖マリアンナ医科大学)]

眼・泌尿器・アレルギー疾患

～国際宇宙ステーションの現状～ 及び一般臨床への応用

嶋田和人…………… 1

特別講演 [司会：肥塚 泉 (聖マリアンナ医科大学)]

分子の機能から小脳を知るー

Cbln1- $\delta$ 2 グルタミン酸受容体系の機能の解明

幸田和久…………… 6

第1群 [座長：將積日出夫 (富山大学)]

1. フレンツェル眼鏡用小型赤外線カメラシステムの使用経験

大井祐太郎、將積日出夫、中里 瑛、赤萩勝一…………… 10

2. メニエール病に対する内リンパ嚢開放術の効果

伊藤妙子、乾 洋史、宮坂俊輝、大山寛毅、塩崎智之、山中敏彰、吉川公彦、  
北原 紘…………… 13

3. 一側性メニエール病例における、聴力低下時の頭振り眼振所見と聴力短期予後

乾 崇樹…………… 17

4. 慢性めまいに対するめまいリハビリテーションの有用性の検討

滝井康司、高倉大匡、藤坂実千郎、將積日出夫、肥塚 泉…………… 21

第2群 [座長：肥塚 泉 (聖マリアンナ医科大学)]

5. ガム咀嚼、白色雑音負荷が重心動揺に及ぼす影響

工田昌也、西田 学…………… 24

6. ガルバニック前庭刺激により誘発された眼球運動に対する三次元  
video-oculography を用いた解析

沖中洋介、橋本 誠、菅原一真、藤井博則、山下裕司…………… 27

|   |    |
|---|----|
| 7. 新しいcVEMPの評価法   |    |
| 瀬尾 徹、久保佑介、四戸達也、中村 学、肥塚 泉                                    | 31 |
| <b>第3群 [座長：瀬尾 徹 (聖マリアンナ医科大学)]</b>                           |    |
| 8. 前庭刺激によるマウスの眼球運動解析  |    |
| 原田祥太郎   | 34 |
| 9. ベタヒスチンが一側内耳破壊ラットの<br>前庭代償過程に与える影響                        |    |
| 福田潤弥、佐藤 豪、松田和徳、北原 紵、<br>富田江一、武田憲昭                           | 36 |
| 10. 下肢荷重計による高齢者の歩行解析  |    |
| 荒井光太郎、宮本康裕、笹野恭之、大原章裕、<br>望月文博、鈴木 香、肥塚 泉                     | 40 |
| 11. 冷却顔面神経麻痺モデルにおけるIGF-1の<br>鼓室内投与の検討                       |    |
| 木村拓也  | 43 |
| 12. 顔面神経麻痺症例の脳機能解析～<br>functional MRIを用いて～                  |    |
| 平塚宗久、喜瀬乗基、喜友名朝則、鈴木幹男  | 45 |
| <b>第4群 [座長：山下裕司 (山口大学)]</b>                                 |    |
| 13. 伝音難聴が内耳に及ぼす影響   |    |
| 栗岡隆臣、茂木沙千代、山下 拓   | 46 |
| 14. 慢性炎症の原因除去と免疫若返りによる<br>老人性難聴予防                           |    |
| 岩井 大、Bui Van Dan、三谷彰俊、尹 泰貴、<br>鈴木健介、澤田俊介、小林良樹、<br>神田 晃、稲葉宗夫 | 50 |
| 15. アスタキサンチンナノ製剤による有毛細胞<br>保護効果についての検討                      |    |
| 小林由貴、菅原一真、竹本洋介、山下裕司   | 53 |
| 16. 蝸牛ギャップ結合を指標とした加齢性<br>難聴の初期病態解析                          |    |
| 田島勝利、神谷和作、池田勝久  | 56 |
| <b>第5群 [座長：岩井 大 (関西医科大学)]</b>                               |    |
| 17. 頭部外傷後嗅覚障害の臨床的検討   |    |
| 山本小百合、小河孝夫、清水猛史   | 59 |

18. 鼻茸上皮の線毛運動はアセチルコリン (Ach) に対する反応性が低下している  
ド・バ・ハン、大淵豊明、北村拓朗、若杉哲郎、大久保淳一、鈴木秀明……………63

19. 圧およびヒスタミン刺激後の気道粘膜上皮の  $Ca^{2+}$  オシレーションの変化  
三輪正人、高田弘弥、村上亮介、大久保公裕、小川 令……………66

20. 鼻茸組織中好酸球における CD69 分子の発現と機能的役割  
尹 泰貴、神田 晃、Bui Van Dan、鈴木健介、澤田俊介、小林良樹、八木正夫、  
朝子幹也、岩井 大……………68

21. 慢性副鼻腔炎組織好酸球浸潤の血漿バイオマーカーの検索  
山田武千代、宮部 結、齋藤秀和、鈴木真輔……………71

## 第 6 群 [座長：山田武千代 (秋田大学)]

22. CD147 は TGF- $\beta$ 1 により誘導される頭頸部扁平上皮癌の上皮間葉転換を媒介する  
鈴木真輔、登米 慧、山田武千代……………74

23. IL-18 ノックアウトマウスにおける NK 細胞に対する IL-12, 15, 18 の機能  
岡 直人、岡村春樹、都築建三、阪上雅史……………78

24. 甲状腺癌細胞株に対する放射線療法とレンバチニブの相乗効果  
鈴木健介、宇都宮啓太、神田 晃、小林良樹、澤田俊輔、尹 泰貴、Dan Van Bui、  
河野由美子、谷川 昇、岩井 大……………81

# 眼・泌尿器・アレルギー疾患 ～ 国際宇宙ステーションの現状 ～ 及び一般臨床への応用

嶋田 和人

宇宙航空研究開発機構筑波宇宙センター

## はじめに

日本が12.8%の資金を拠出している米露日欧加の5国際パートナーによる国際宇宙ステーション(International Space Station, ISS)では標準滞在期間が6ヶ月間である。有人滞在は2000年に開始され、当初2020年に終了するはずだったが2024年までの延長で各極が合意している。

長期軌道上滞在の間には様々な生理学的変化が微小重力のために生じる。ここで、微小重力と無重力とはヒト生理学的には同等として扱える。前者は飛行士の船内での動きや太陽電池パネルの回転などによる小さなG変化(Gジッター、 $10^{-5}$ から $10^{-6}$ Gの程度)を指して「微小」重力と呼んでいる。

長期軌道上滞在の間に宇宙飛行士のパフォーマンス、ひいては安全にインパクトのある生理学的変化が医学運用上の最重要の問題である。次には後遺症が残る変化が労働衛生管理上の問題となる。JAXA (Japan Aerospace eXploration Agency、国立研究開発法人宇宙航空研究開発機構)以外のISS国際パートナーの宇宙飛行士は国家公務員であるため、国家労働衛生基準の順守は特に重要であり(JAXA宇宙飛行士は団体職員)、特に放射線被曝基準の設定で大きな要件となる。

## 「被験者」の数は565名?

まず「宇宙」の定義が単一ではないという複雑性がある。一般にはFAI(Fédération Aéronautique Internationale)の定義で「地上からの高度100km」を境界としているが、US Air Forceの高度50 statute milesという定義もあり、2020年

初では前者だと565名、後者だと574名が「宇宙に行った被験者」となる【Wikipedia 2019】。無論、地球を周回した人も弾道飛行だけの人もおり、複数回飛行した「被験者」もいるので複雑な母集団である。

565名の中には弾道飛行の商用化を進めるSpaceShipTwo(N202VG, VSS Unity, 無重力は数分間)のキャビンに乗ったBeth Mosesも含まれており、SpaceShipTwoの商用運航が予定される2020年からは生理学的な議論の被験者は主に数日間以上の飛行経験者に限られる方向になろう。弾道飛行では+G, 0G, +Gの効果に興味を持たれる。

一方、ロシアの医師飛行士Polyakovの持つ、軌道上の長期連続滞在記録の437日間【Madrigal 1995】を破る飛行は当面予定されていない。

## 1年間の飛行による生理影響

NASAとロシア国営宇宙公社Roscosmosは2015年から'One-Year Mission'として2015年からKelly飛行士とKornienko飛行士の1年間ISS滞在を実施した。これに加えて、2020年初時点でISSに滞在中のKoch飛行士の滞在は328日間になる見込みである。

1年間飛行したScott Kelly飛行には一卵性双生児の兄弟Mark Kelly飛行士がおり、NASA Human Research Program (HRP)ではこの二名を実験被験者と対象被験者として'Twins Study'を大々的に実施した。多くはゲノミクス手法によるもので、詳細な解析はまだ途上である【Garrett-Bakelman et al. 2019】。テロメアの長さが飛行中に長くなり、地上帰還後に短くなったことが広

く報道された。

そもそも宇宙ステーションでは宇宙飛行のヒト生理学こそが最も適合した課題であるところ、組立と維持が大変だからと打ち上げ前に被験者実験を限ってしまった経緯がある。実際に飛行が始まってからは工学実験などに人気がなく、被験者実験が増えてきている。

### 軌道上滞在による臨床的变化

【図1】に宇宙医学運用上の問題【Barratt et al. 2008】となる生理学的変化のまとめを示す。ISSで足元にある医学問題の一覧としてご覧いただきたい。

### 眼の問題

現在 NASA が多額の経費を投下して対応している第一の生理学問題が Spaceflight Associated Neuro-ocular Syndrome (SANS) である【Brunstetter 2017】。この問題では 2012 年頃に index case が認識され、眼機能に軽度ではあるが不可逆の問題が発見されたため、宇宙飛行士の労働衛生管理上の大問題の扱いを受けることとなった。原因は脳脊髄液 (CSF) 圧の亢進に違いないという単純な思い込みが初期にあったため、SANS は一時 Visual Impairment and Intracranial Pressure (VIIP)

syndrome と呼ばれていた。症例数が少ないため動物実験を含む検討が精力的に実施され、CSF 圧を主因とする説明の困難が認識されたとたんに NASA での呼称が「さっさと」変更されたのには驚かされた。ちなみに、ISS 上での微小重力による体液の静水圧の変化による moon face とは異なり SANS の罹患率が数割以下であることから、筆者は眼の側に主因があるはずだと主張していた。SANS の病理の検討は日本人研究者の努力と別途の脳画像の検討から驚きの展開を辿った。

発見当初から SANS の症状として确实だったのは視神経乳頭浮腫であるが、眼球後部の平坦化と視神経鞘直径の拡大も地上の MRI と軌道上の超音波で明らかになった。CSF 圧変化説で眼球平坦化を説明したものはなかった。さて、一般論として集学的研究が強力なことは分かりやすいが実現させることはなかなか難しい。以下は単純化したストーリーである。たまたまパリ市でサロンの日本人の眼科医師、神経内科医師と工学研究者が集まっていた。この三名が SANS について議論していたところへ、「長期 ISS 飛行では大脳の位置がずれる」という、びっくり論文が出た (下記)。日本人研究者グループは SANS の CSF 説が成り立たないことを過去の死体データから明らかにするとともに、大脳の偏移によって眼球平底化を含む

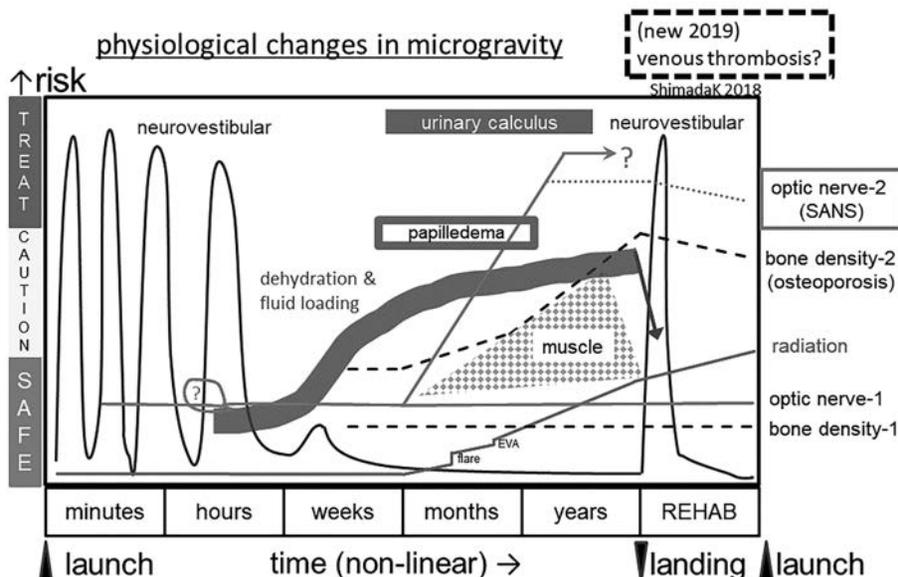


図1. 長期軌道上滞在による生理学変化【嶋田 2018】。医学運用の観点からの全体像である。横軸は時間 (非直線)、縦軸はリスクの程度。中程度のリスクがある場合はモニターを継続し、高リスクのものについては治療を計画する。幅のある図象は個人差が特に大きなことを示す。他に上体の静脈血栓、発疹、乳突蜂巣の変化など微小重力に特有の変化が否か検討中の項目がある。

SANS の発症を説明する仮説を出版【Shinojima et al. 2018】。この後にレターの応酬が JAMA Ophthalmology 誌上で展開され、宇宙医学分野では稀有に活発な論議が行われた【Shinojima et al. 2019, Shinojima 2019】。興味を惹かれた方はぜひ議論に目を通されることをお勧めする。

### 長期軌道上滞在では脳が偏移する

2017 年に The new England journal of medicine に Roberts らの報告が掲載され、驚きをもって関係者に迎えられた【Roberts et al. 2017】。これは過去の研究・健康管理で取得された画像の再解析で、データが限られたため地上期間後いつ回復するか、しないのか、またその機序は不明である。

### 長期軌道上滞在では乳突蜂巣に変化がある

上記の脳 MRI 解析の際に、乳突蜂巣にも変化が起こることが発見された。通常は粘膜肥厚・液体貯留と解釈される変化である【投稿中】。粘膜の物質輸送動態の変化が予想されるので機序が興味深いところであるがこれまた不明である。

### 尿路結石の問題

軌道上滞在による骨粗鬆症は頻繁に報道されている。生理学としては骨代謝に未知の点も多く、地上の症例の変化が加速したモデルとして考察できるのではないかと期待がある。ISS と異なり大きな運動装置が運搬できない火星飛行の場合にどう対策するかは医学運用の将来課題である。

しかし ISS 医学運用としては症例の発生を未だ見ていない骨折ではなく尿路結石の可能性が日々の怖れの対象である。ソ連のサリュート宇宙ステーションで発生した尿路結石はミッション中止の寸前で自然排石したが、有人宇宙医学運用界では誰もが知る恐ろしいイベントである【Barratt et al. 2008】。現状では飛行前に尿の分析をしてある程度対策するのが限界である。

### アレルギー疾患？

宇宙飛行中には発疹の発症が少ない【Dunn et al. 2018】。ISS では地上で経験のない発疹が軌道上で発症し、帰還後には再発しない例が少なく

ないのが不思議で、筆者は 'ISS dermatitis' と呼んでいる。ISS 船内は微生物モニターと清掃・消毒を頻繁に行うため表面の清浄度が非常に高いが、乗員交代前の睡眠箱の清掃時など船内大気中にダストが放出されることがあると言われている。ダストがどの程度散るのか、鼻症状と関連するのか、発症の機序はダストか何かのアレルギー反応なのかそれともシャワーできないための皮膚衛生の問題なのかは未知である。発症頻度が高いので治療対応を要し、皮膚科医師に参加を求めて集学的に解明を進める必要がある。

JAXA では大気中ダストの主因である衣類からの埃を軽減するために縫製済の服の毛羽を焼いて除去する装置を開発済であるが、未使用である【福多ら 2015】。

### 平衡覚の問題

宇宙酔は依然として機序が議論中であり、原因療法がなく、有人宇宙飛行上の大問題である。ロシアでは地上回転椅子での頭部振り訓練を実施しているが予防効果には議論がある。

機序の解明のための研究は五十嵐らの米国での研究を含め多数行われてきた。この途上で温度眼振の Bárány 内リンパ対流説がスペースシャトルでのカロリックテストにより否定されるという成果が得られたが【Scherer et al. 1985】、新規の温度眼振の機序の合意には至っていない。

平衡感覚は有人宇宙飛行の大きな問題であるため軌道上の実験装置としてスカイラブの手回し回転椅子に始まり直線加速椅子、そして史上最大のヒト実験装置であった偏心回転椅子まで投入された【肥塚ら 1999】。

現在の宇宙飛行は ISS の長期滞在が主であり、飛行開始後数日間の作業の非能率があまり重大事ではなくなっている。2 週間程度までの飛行だったスペースシャトル時代と異なり宇宙酔への注目度は低い。しかしまもなく開始すると宣伝されている商用弾道飛行では微小重力時間は数分間であるが、観光飛行希望者の数に直結するため宇宙酔い対策が再度注目されよう。宇宙酔は打上後、軌道投入されて微小重力になった直後から症状が出始める。

近年の成果で注目されるのは飛行後の起立性低

血圧の機序としての前庭—血圧反射である【Morita et al. 2016】。着陸時の非常事態に対応できるか否かは医学運用の点から重要であり、前庭—血圧反射による低血圧の予防ができなければ宇宙飛行士の医学選抜にも影響する。

### 聴覚への影響

戦闘機パイロットで聴覚の問題は知られていなかったため、長らく聴覚に関しては騒音性難聴の予防とコミュニケーションの効率化検討のみが行われてきた。しかし健康管理のためのISS上での純音聴力検査で低音に特有の変化がある可能性が示唆されている【Ryan et al. 2018】。

またSANSに関連してKempらがOtoAcoustic Emissionの軌道上での変化を報告している【Melgoza et al. 2015, Kemp et al. 2019】。詳細検討はこれからであるが、脳圧をOAEからどれくらいの確度で推定できるかが要点である。

### ISSでの嗅覚・味覚

ISS船内が臭うという報道があるが、筆者が直接聞いた範囲では「地下室のような臭いがあるがすぐ慣れて分からなくなる」というコメントが典型であった。但しトイレの漏れの発生は少なくなく、宇宙服など真空にさらされた物を船内に持ち込むとオゾン類似の臭いがするらしい。

味覚の変化により摂食に影響があるのではないかという説があるが（カレーが好まれるという話もある）、実証されてはいない。

### 火星飛行での生理対策は人工重力か？

運動を主とする生理対策でISS滞在には十分と思われていたところでSANS症例が認識された。上半身に発生する静脈血栓症例が2019年から認知され、NASAでは長期軌道上滞中に特有な問題かの検討を開始した。大脳偏移についてのさらなる検討も行われるであろう。大脳偏移で視神経の牽引が起こるとすれば前庭神経系も無事では済まないかもしれない。

未知の生理問題も含めて対策する方法はないであろうか。微小重力が問題であるなら、人工的に加速度を負荷すれば大半の問題を防止できると考

えるのが順当である。ヒト人工重力は半世紀以上前から地上研究が行われているがまだ宇宙機には搭載されていない。肥塚らのスペースシャトル・スペースラブ偏心回転椅子は1Gを発生したが体軸方向の加速度負荷は行わなかった。まずはとにかくヒト用遠心機をISSが近年に終了する前に使用してみて前庭症状が予想の程度で済むかなどのデータを得ることが重要であると筆者らは考える。岩瀬を代表とした国際協同提案によるヒト遠心機研究が2012年に却下された後【岩瀬ら2016】、本邦では筆者と産総研の研究者などでISSヒト人工重力を細々と検討中である【図2】。

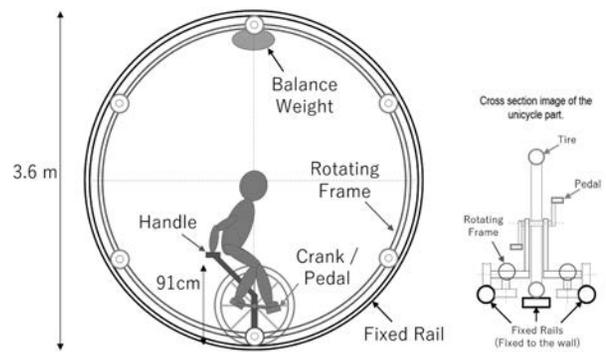


図2. 国際宇宙ステーション (ISS) 用ヒト短腕遠心機の一次案【ShimadaK et al. in print】。JAXAのISS向け貨物機HTV-X内に設置して打ち上げ、半年から2年間運用して貨物機と共に廃棄して更新する運用構想である。内耳位置を回転中心に置けば遠心力はかからないが回転加速度はかかるので、地上実験からの想定のように前庭症状が出ないで済むか否かも軌道上での実証が必要である。下肢では30rpmで2Gかかるので運動装置との組み合わせは欠かせない。機械設計にはさらに軽量化し耐久性・維持性を成立させる必要がある。

### おわりに

宇宙でのニューロサイエンス分野で日本人の貢献は少なくないのであるが広く知られているとはいいがたい。NASA全飛行士の過去データを利用する研究提案が可能になっており（前掲Roberts研究も利用）【NASA 2018】、ぜひ日本からの提案を考案されていただきたい。

### 文献

- 1) Barratt M, Pool S (eds) Principles of Clinical Medicine for Space Flight. New York, NY: Springer (2008)
- 2) Brunstetter T. Introduction to space flight-associated neuro-ocular syndrome (SANS).

- NASA NTRS <https://ntrs.nasa.gov/archive/nasa/casi.ntrs.nasa.gov/20170009173.pdf> (2017)
- 3) DunnC, BoydM, OrengoI. Dermatologic manifestations in spaceflight: a review. *Dermatology Online Journal*; 24 (11): 4 (2018)
  - 4) Garrett-Bakelman et al., The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science* 364,eaau8650 12 April (2019)
  - 5) KempD, EbertD, MelgozaR, et al. OTOACOUSTIC EMISSION PHASE CHANGE AS AN INDICATOR OF INTRACRANIAL PRESSURE CHANGE: BASIS AND OPTIMIZATION FOR FLUID SHIFT STUDIES. 2019 NASA HRP Investigator's Workshop #19305. <http://cdn-uploads.preciscentral.com/Download/Submissions/D7DB3F75E6939F5F/B65F59119B8B238B.pdf> (2019)
  - 6) MadrigalA. March 22, 1995: Longest Human Space Adventure Ends. *Wired.com*. 22 Mar. (2018)
  - 7) MelgozaR, KempD, EbertD, et al. FLUID SHIFTS: OTOACOUSTIC EMISSION CHANGES IN RESPONSE TO POSTURE AND LOWER BODY NEGATIVE PRESSURE  
<https://ntrs.nasa.gov/search.jsp?R=20150021476> (2015)
  - 8) MoritaH, AbeC, TanakaK. Long-term exposure to microgravity impairs vestibulo-cardiovascular reflex. *Sci Rep*. 2016 Sep 16;6:33405. doi: 10.1038/srep33405 (2016)
  - 9) NASA. Life Sciences Data Archive. V11.0.24 <https://lsda.jsc.nasa.gov/> (2018)
  - 10) RobertsDR, AlbrechtMH, CollinsHR, et al. Effects of Spaceflight on Astronaut Brain Structure as Indicated on MRI. *N. Engl. Med.*;377: 1746-1753 (2017)
  - 11) RyanK, DanielsonR. A retrospective analysis of on-orbit hearing assessments and conventional audiometry. NASA Human Research Program Investigator' s Workshop, Galveston, Texas. (2018)
  - 12) Scherer H, Clarke AH. The caloric vestibular reaction in space. *Physiological considerations. Acta Otolaryngol*; 100 (5-6):328-36 (1985)
  - 13) ShimadaK, KasaiY, YuasaT. International Space Station (ISS) Intelligent Human Centrifuge. *Journal of Mechanical and Electrical Intelligent System* (in print).
  - 14) ShinojimaA, TakeyaI, TadaS. Association of Space Flight with Problems of the Brain and Eyes. *JAMA Ophthalmology*, online July 5 (2018)
  - 15) ShinojimaA, TakeyaI, TadaS. Brain Upward Shift and Spaceflight-Associated Neuro-Ocular Syndrome—Reply. *JAMA Ophthalmol*. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.0223 , Published online March 21 (2019)
  - 16) ShinojimaA. Possible Factors Associated with Spaceflight-Associated Neuro-ocular Syndrome. *JAMA Ophthalmol*. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.5365 December 26 (2019)
  - 17) Wikipedia. List of space travelers by name. 4 Dec. (2019)
  - 18) 岩瀬 敏, 西村直記, 田中邦彦, 間野忠明. 有人人工重力の歴史と展望. *Space Utiliz Res*; 30: 1-4 (2016)
  - 19) 肥塚 泉, 加藤 功. 宇宙酔い発症における耳石器の関与—ニューロラブ計画で行われた耳石器関係の実験—. *Equilibrium Res*; 58 (1): 9-20 (1999)
  - 20) 嶋田和人. 宇宙医学の現状と未来. *化学と生物*; 56(2): 123-128 (2018)
  - 21) 福多健二, 緒方克彦, 佐藤勝, 相羽達弥, 松村智英美, 嶋田和人. 船内被服の毛羽減少加工技術の開発. 平成 27 年度繊維学会秋季研究発表会 1B06 (2015)

# 分子の機能から小脳を知る

## — Cbln1-デルタ 2 グルタミン酸受容体系の機能の解明 —

幸田 和久

聖マリアンナ医科大学 生理学教室

この度は、耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会でお話する機会を頂き、ありがとうございます。私は小脳のシナプス可塑性を専門としておりますが、小脳の動作原理の解明は、耳鼻科の先生にもお馴染みの、前庭動眼反射や視機制反応の研究に始まっておりますし、私が長らく関わってきたデルタ型グルタミン酸受容体は、内耳有毛細胞にも発現していることが知られております。本日は小脳のお話をさせていただきますが、耳鼻科領域とも少なからず関連がありますので、興味を持って頂ければと思います。

### 1. 小脳の機能における長期抑圧の重要性 —

#### Marr - Albus - 伊藤 (MAIT) モデル

小脳がどのような機能を担っているのかについての科学的な研究は 19 世紀後半から現れ始めます。脳の破壊実験を行った Fluorens や Luciani らは、大脳を破壊すると麻痺が生じるが、小脳の破壊は麻痺は生じないものの、運動の障害をもたらすことを見出しました。神経解剖学者である Cajal は小脳皮質の主なニューロンとそれらの接続、さらにはシグナルの流れる方向まで正確に記載しています。その後 1960 年代になって、Eccles や伊藤正男らが小脳のニューロンの興奮性・抑制性を同定し、そして登上線維の起源が延髄の下オリーブ核であることが明らかとなって、小脳の動作を解明する準備が整いました。

ここでまず、小脳のメインとなる神経回路の復習をしておきます (図 1)。

小脳へは脳や脊髄の様々な領域からの入力があ

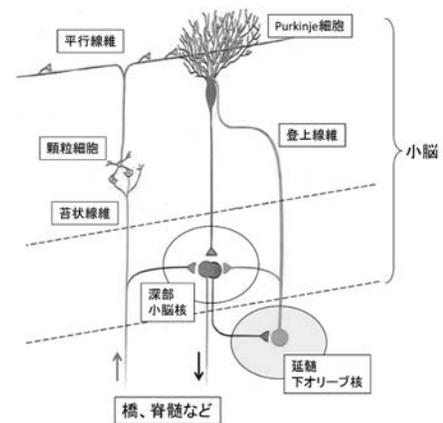


図 1. 小脳の神経回路。〔カandel神経科学第5版〕から改変)

りますが、それらは直接、あるいは橋のニューロンを介して、小脳皮質の顆粒細胞へ苔状線維として興奮性の入力を行います。顆粒細胞も興奮性ニューロンで、その軸索は平行線維と呼ばれ、Purkinje細胞に興奮性のシナプスを作ります。Purkinje細胞は抑制性の出力を深部小脳核ニューロンに送り、深部小脳核ニューロンは小脳からの唯一の出力ニューロンとして、小脳外の様々な領域へ情報(興奮性)を送っています。一方、延髄の下オリーブ核を起始とする登上線維は Purkinje 細胞に強力な興奮性の入力をもたらします。

こうした小脳の神経回路の動作について、1970 年前後に Marr 及び Albus によって相次いで提唱されたモデルは、顆粒細胞の軸索である平行線維と Purkinje 細胞間のシナプス強度が可変、即ち可塑性を持ち、この可塑的性質は教師信号である登上線維の入力によって誘発されるという前提の下、小脳はこの可塑性により学習する能力を持つ

というものでした。このモデルが正しければ、運動学習に小脳が関与していることを示す理論的根拠を与えることになる訳ですが、当時は平行線維 - Purkinje 細胞シナプスに可塑性があることは知られておらず、そもそも、シナプス可塑性の存在自体が実験的に明らかにされたのは 1973 年、海馬においてでありました。伊藤正男らは、小脳片葉の Purkinje 細胞から前庭動眼反射の経路に組み込まれている前庭神経核（小脳片葉に対する深部小脳核に相当）に入力があることを発見し、小脳はこの反射経路を制御する役割を果たしているのではないかと着想して、これを実証しました。そして、Marr や Albus が予言したように、平行線維 - Purkinje 細胞シナプスには可塑性があり、しかも、平行線維と登上線維からの入力ほぼ同時に Purkinje 細胞にあった時に、平行線維 - Purkinje 細胞シナプスの伝達効率が長期にわたって低下する、長期抑圧 (long-term depression; LTD) が起きることを明らかにしました (図 2)。

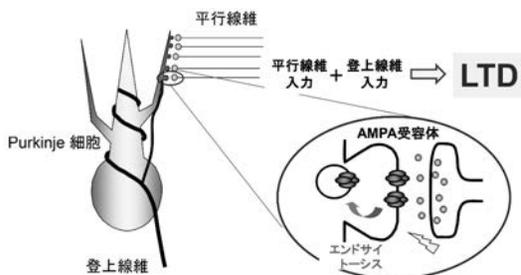


図 2. 平行線維 - Purkinje 細胞シナプスにおける LTD の分子の実体はグルタミン酸受容体 (AMPA 受容体) のエンドサイトーシスである。

海馬において報告されたシナプス可塑性はシナプス伝達効率を増強する長期増強 (long-term potentiation; LTP) でしたので、それを減弱させるシナプス可塑性の存在を初めて発見したことになります。

その後、LTD をもたらす分子メカニズムの探求が多くの研究者によって精力的に行われ、現在では、LTD の実体は、興奮性のシナプス伝達を担うシナプス後部のグルタミン酸受容体 (後述の AMPA 受容体) が細胞表面から細胞内に取り込まれること、つまりエンドサイトーシスであると考えられています (図 2)。小脳におけるシナプス可塑性は平行線維 - Purkinje 細胞シナプスのみならず、他のシナプスでも発見されており、それらも小脳の機能に寄与しているものと考えられます。しかしながら、これまでの多くの研究結果が、平行線維 - Purkinje 細胞シナプスの LTD の障害が運動及び運動学習の障害と強く相関することを示していることから、この LTD が小脳の機能に中心的役割を果たしていることは間違いないと思われ

ます。

## 2. Cbln1 - デルタ 2 グルタミン酸受容体の機能の解明

平行線維 - Purkinje 細胞シナプス以外のシナプスでも LTD が存在することが知られています。しかしながら、このシナプスの LTD には非常に特異な特徴があります。それは、LTD の誘導にはデルタ 2 グルタミン酸受容体 (GluD 2) が必須であるということです。

イオン透過型グルタミン酸受容体には、脳における興奮性シナプス伝達の主役である AMPA 受容体とシナプス可塑性などに重要な役割を果たす NMDA 受容体がありますが、この他にデルタ受容体 (GluD) があります。そのクローニング以来、DNA シークエンスの類似性からイオン透過型グルタミン酸受容体に GluD は分類されていますが、実のところ、GluD はグルタミン酸やその類似物質に対してもイオンチャネル活性を示さず、リガンドが不明で、いわゆる孤児受容体 (orphan receptor) として長らくその機能は不明でした。GluD には 2 つサブタイプがあり、デルタ 2 グルタミン酸受容体 (GluD2) は Purkinje 細胞に圧倒的に多量に発現しています。GluD2 をノックアウトするとマウスは運動失調を呈し、平行線維 - Purkinje 細胞シナプスの形成障害と LTD の障害が起こることが報告されました。従って、GluD 2 はシナプス形成とシナプス可塑性に重要な役割を果たすことが分かった訳ですが、依然として、GluD2 がどのように機能して、このような異常が現れてくるのか不明でした。

そこで我々は、表現型回復実験を通して GluD2 の機能を追究することにしました。表現型回復実験のロジックは以下の通りです (図 3)。GluD2 は他のイオン透過型グルタミン酸受容体と同様に、いくつかのモジュールで構成されています。これ



図3. デルタ2グルタミン酸受容体 (GluD2) の表現型回復実験のまとめ。

らのモジュールに人為的に変異を入れた GluD2 を、GluD2 を欠損した Purkinje 細胞にウイルスベクターやトランスジェニックマウスを作ることによって導入します。もし導入した GluD2 変異体が GluD2 が欠損していることによって生じた異常表現型、つまり、シナプス形成障害やシナプス可塑性の障害をレスキューするならば、その変異体は野生型 GluD2 と同様に働いていることになり、変異自体は GluD2 の機能に何ら影響を与えていないことになります。一方、変異体が異常表現型をレスキューしない場合、変異が GluD2 の正常な機能を阻害していることを意味します。一連の変異体を用いた実験によって、我々は図3に示すような結果を得ました。イオン透過型グルタミン酸受容体に共通するリガンド結合部位やイオン透過性を決定するチャネルポアに変異を入れても、異常表現型はレスキューされたことから、GluD2 が正常に機能するためにリガンドの結合は必要ないこと、イオンチャネルとしては機能していないことが示唆されました。一方、細胞外の N 末端領域の変異は、シナプス形成障害をレスキューせず、LTD の誘導は回復させました。逆に、細胞内 C 末端領域の変異はシナプス可塑性の障害は回復させないが、シナプス形成障害は回復させました。つまり、N 末端領域はシナプス形成に、C 末端領域はシナプス可塑性に、それぞれ独立して不可欠の役割を果たしていることが明らかになりました。

では、N 末端領域はどのようにして平行線維-Purkinje 細胞シナプスの形成に関与するのでしょうか。平行線維は顆粒細胞の軸索ですが、顆粒細胞には Cbln1 と呼ばれる分泌性のタンパク質が発現していることが古くから知られていました。ところがこの分子も機能が全く不明だったので。

そこで Cbln1 のノックアウトマウスを作製して解析したところ、その表現型が GluD2 ノックアウトマウスときわめて類似していることを我々は偶然見出しました。本日は結論だけを述べさせて頂きませんが、Cbln1 が分泌性のタンパク質であることから予想されるように、Cbln1 は GluD2 の N 末端領域と結合します。さらに Cbln1 は平行線維に発現しているニューレキシンとも結合します。ニューレキシンはニューロリジンなどと結合してシナプス形成を行う接着分子として既に知られている、メジャーなタンパク質です。つまり、Cbln1 はシナプス前部 (平行線維) のニューレキシンとシナプス後部 (Purkinje 細胞) の GluD2 の間に挟まる形で、プレとポストを繋いでシナプス形成を行うこと分かってきました (図4)。

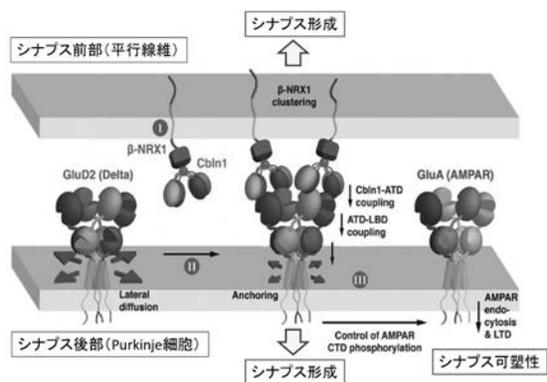


図4. Cbln1 - GluD2 の機能に関するモデル図。  
 ([Elegheert et al. Science 353: 295-299, 2016] より改変)  
 ATD; amino terminal domain, LBD; ligand binding domain, CTD; C-terminal domain, NRX; neurexin.

一方、細胞内の C 末端領域とシナプス可塑性の関係はどうなっているかと言いますと、GluD2 の C 末端領域には PDZ ドメインと呼ばれる、他のタンパク質と結合する配列が存在します。様々なタンパク質がここに結合することが知られているのですが、ここでもまた結論だけ述べますと、PTPMEG と呼ばれる脱リン酸化酵素が重要であることを我々は突き止めました。先にも述べましたように、LTD の分子レベルでの実体は細胞表面にある AMPA 受容体のエンドサイトーシスです。GluD 2 の C 末端領域に結合する PTPMEG は AMPA 受容体の C 末端領域のチロシン残基を脱リン酸化することで、AMPA 受容体のエンドサイトーシスを可能とするのです (図4)。

### 3. 今後の展望

本日は、平行線維－Purkinje細胞シナプスというコンテキストでCbln1－GluD2についてお話ししましたが、実はGluD2はPurkinje細胞と比べると発現量は少ないものの、小脳介在ニューロンや小脳以外のニューロンにも発現していることが明らかになっています。また同じデルタ族のGluD1は脳の広い領域に発現していますし、冒頭に述べましたように、内耳の有毛細胞にも発現しています。一方、Cblnには1～4のサブタイプが存在し、これらも様々な脳領域に発現していることが知られています。GluD1にもCblnファミリー分子が結合するので、Cbln－GluD系は平行線維

－Purkinje細胞シナプスのみならず、脳において普遍的に機能するシステムであると考えられます。今後は、平行線維－Purkinje細胞シナプスにおけるCbln1－GluD2の機能の解明をさらに進めてゆくとともに、他の脳領域におけるCbln－GluDの機能的意義をも明らかにしてゆきたいと考えております。

ご清聴、ありがとうございました。

### 4. 謝辞

本講演のCbln1、GluD2に関するデータは、慶応義塾大学医学部生理学教室の柚崎教授の下で多くの共同研究者とともに研究を行った成果です。

# フレンツェル眼鏡用小型赤外線眼振撮影システムの使用経験

大井祐太郎<sup>1)</sup>、滝井康司<sup>1)</sup>、將積日出夫<sup>1)</sup>、赤荻勝一<sup>2)</sup>、中里瑛<sup>2)</sup>

1) 富山大学耳鼻咽喉科頭頸部外科

2) 富山赤十字病院耳鼻いんこう科

## はじめに

めまい診療において眼振、眼球運動の解析は不可欠であり、電気眼振図 (Electronystagmograph: ENG) による記録が普及し、めまい平衡医学の発展に大きく貢献してきた。また患者診察時の直接的な眼振の診察としては古くからフレンツェル眼鏡が用いられ、近年では赤外線 CCD フレンツェル眼鏡が普及してきている。赤外線 CCD フレンツェル眼鏡は赤外線の眼球による反射を感知し、暗視野下で眼球運動を観察、記録することができ、臨床的意義がきわめて高い<sup>1)</sup>。しかし眼鏡部のほかに記録装置や外部モニターを要する様式の製品が多いため持ち運びに向かず、フレンツェル眼鏡に比べて機器が高額であることもあり、救急外来や病棟などの往診先、耳鼻科常勤医が不在の病院の外来などでは導入が十分に進んでいないのが現状である。

また急性めまいの発作時には高度の眼振が出現するが、70%程度の症例では比較的短期間 (3日以内程度) でめまいは軽快し眼振も減弱、消失するとされ<sup>1)</sup>、大西らは眼振の頻度および緩徐相速度は日数経過に伴い明らかな減少を来すと報告している<sup>2)</sup>。実際のめまい診療の現場においても、往診先や出先の外来にてフレンツェル眼鏡下で眼振を観察するもその場では記録ができず、後日 ENG や赤外線 CCD フレンツェル眼鏡で記録を試みる頃にはすでに眼振は消失してしまっているといったこともよく経験するところである。

そこで我々はすでにあるフレンツェル眼鏡に取り付け可能な眼振記録装置の開発を行ってきた。これまでに CMOS カメラモジュールを用いたフレンツェル眼鏡取り付け型の超小型眼振撮影装置の

試作を行い<sup>3)</sup>、フレンツェル眼鏡の豆電球の照明下での眼振の観察・記録を実現し、フレンツェル眼鏡用眼振撮影装置として特許 (特許第 5578687 号) を取得した。

しかし末梢性めまいにおいて眼振は視覚性に抑制されることが知られており、暗所開眼で眼振の観察が可能な赤外線 CCD フレンツェル眼鏡の眼振検出率はフレンツェル眼鏡の 13.2 倍とする報告<sup>4)</sup>もある。我々のフレンツェル眼鏡用眼振撮影装置に関しても赤外線光の導入を検討してきたが、重量などの技術的な面で実現できていなかった。しかし、近年 CMOS カメラモジュールや赤外線発光器などの機器の小型化、軽量化が進んできた。そこで特許を取得したフレンツェル眼鏡用眼振撮影装置をもとに赤外線光を用いた新たなフレンツェル眼鏡用小型赤外線眼振撮影システムを 2018 年に試作した (図 1)。



図 1. 前回のフレンツェル眼鏡用小型赤外線眼振撮影装置

今回我々は前作の使用経験を通し、日常臨床に使用した際の利点や問題点について検討、改良を行うに至った。

### 方法

フレンツェル眼鏡用小型赤外線眼振撮影システムの改良にあたり、(1) フレンツェル眼鏡の片眼に着脱を可能とする、(2) 装着時に片手での操作を可能とする(軽量・小型化)、(3) 対側のレンズ前面を遮蔽すること、(4) 画像のリアルタイムでの観察を可能とする、(5) 電池を内蔵しある程度の時間記録ができること、(6) 機体の赤外線光源を用いて暗所下で観察可能なこと、(7) パソコンへの取り込みが容易であること、以上7つの開発コンセプトを立てた。

まず前作と同様に CMOS カメラモジュールを内蔵することとし、赤外線発光器としては軽量で消費電力が少ない赤外線 LED(940nm) を採用した。また軽量化を図るため撮影装置にモニターは搭載せず、無線 LAN 機能によって外部のパソコンやタブレット端末等に映像表示する方式をとった。さらに電源として充電電池(リチウムイオン二次電池)を用いることで、コードレス化するとともに約 60 分間の連続撮影を可能とした。装置の製作に当たっては株式会社ユニメックの協力を得た。

### 結果

完成した眼振撮影装置は長円型の本体部分と円柱形のレンズ部分から構成される(図 2)。

大きさは手のひらサイズ程度の小型であり、重量も 125g と軽量である。カメラのフォーカス調整やレンズ位置の調整が行えるつまみも実装しており、前作と比較すると左右の荷重バランスが取れており外れにくい構造となっている。

開発コンセプトとは少し異なるが、市販されているフレンツェル眼鏡の両側への着脱が簡便にできるようになっており(図 2)、前作と比較して一回の操作で着脱を行い、暗所、赤外線光下での撮影を行うことができた。撮影された映像は虹彩紋理を観察できる程度に鮮明であり(図 3)、無線 LAN でパソコンに接続した状態で 640px × 480px、30fps の MP4 ファイル形式として動画の

保存が可能であった。

また装置が軽量かつコードレス化されたシステムであるため、フレンツェル眼鏡に装着した状態での片手操作が可能であり、頭位眼振検査、頭位変換眼振検査を行っても頭部運動の支障になることはなかった(図 4)。さらに頭振り眼振検査など



図 2. 今回の新たなフレンツェル眼鏡用小型赤外線眼振装置

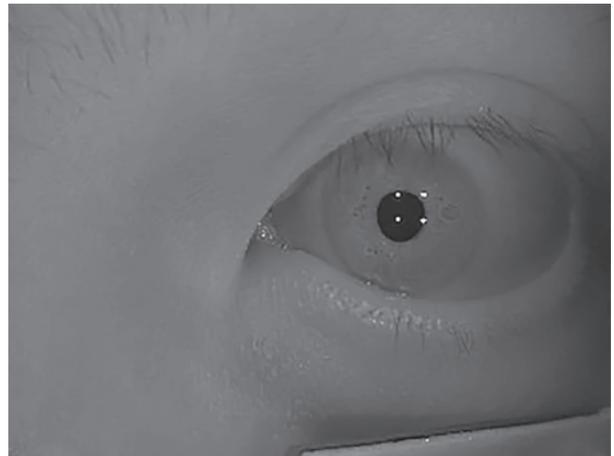


図 3. 改良したシステムで記録された眼球画像



図 4. 新たなフレンツェル眼鏡装着時の様子

の比較的早い頭位変化時にも装置が脱落することはなく、装用者の使用感も通常のフレンツェル眼鏡の使用時とほとんど変化はなかった。

前作の問題点として、パソコンでの観察は天板の開閉が必要な点や、設置場所の確保等が困難であり往診や救急外来等での観察が困難な場合が予想された。解決策として、タブレット端末でのタッチ操作可能な機器にアプリを登録し、ワンタッチでのソフト起動を可能とすることで起動や操作の面の問題点は解決できると考えられた (図5)。

また設置場所の確保についてはタブレット端末を用意する他に、IR カメラ専用受信機システムを開発したことで既存のモニターにつなぐことを可能にしたことでこの問題点については解決できると考えられた (図6)。

その他問題点として Wi-fi 環境において動画がコマ落ちしてしまうことがあったが、これは Wi-Fi 環境に適した画像解像度の選択ができるようになったことで解決できると考えられた。



図5. タブレット端末の例  
パネル操作のみでありワンタッチでソフト起動ができ、また設置場所の制限も少ない

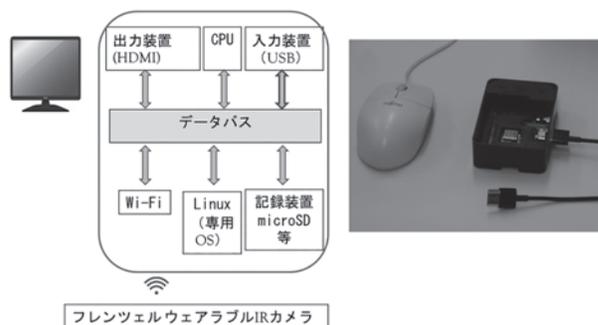


図6. IR カメラ専用受信システム、右画像が受信機専用システムこれを用いることで既存モニターにも映像を映し出すことを可能にした

## 考察

フレンツェル眼鏡の用赤外線眼振撮影システムの利点と問題点を検討し、改善方法を考案した。前作と比較して、操作性、機能性、装用者の使用感等において、より実臨床での使用に耐えうるシステムとなった。携帯、運搬が簡便なため、往診先や出先の外来においてもその場で眼振所見を動画として記録することが可能であり、有効な診療補助装置になると考えられる。

またパソコンやタブレット端末の画面にリアルタイムに映像を表示できるため同時に複数人での観察が可能であり、医学教育の場面でも活用が期待できる。プロジェクターを用いてスクリーンに投影することで多人数の場面への応用もでき、学生への講義などで頭部運動時の前庭動眼反射を実演するといった利用法も考えられる。

## まとめ

一般的なフレンツェル眼鏡に装着して使用する、新たなフレンツェル眼鏡用赤外線眼振撮影システムの問題点の検討、改良を行った。臨床診療や医学教育での活用が期待され、今後問題点等が挙げれば更なる改良を継続していく。

## 文献

- 1) 日本めまい平衡医学会 診断基準化委員会：赤外線 CCD/CMOS カメラによる頭位および頭位変換眼振検査マニュアル. *Equilibrium Res*71：284-286, 2012.
- 2) 大西正樹, 他：ENG 検査日の違いによる眼振の変化について 第二報 眼振頻度および緩徐相速度からの検討. *耳鼻臨床* 76：2077-2081, 1987
- 3) 將積日出夫, 他：フレンツェル眼鏡用超小型眼振撮影装置の試作. *Equilibrium Res*70：377, 2011.
- 4) 遠藤まゆみ, 他：フレンツェル眼鏡, 赤外線 CCD フレンツェル眼鏡カメラと ENG における眼振検出率の比較. *Equilibrium Res*54：236-241, 1995
- 5) 伊東伸祐, 他：フレンツェル眼鏡用小型赤外線眼振撮影システムの開発. *耳鼻咽喉科ニューロサイエンス* 33：10-12, 2019

# メニエール病に対する内リンパ嚢開放術の効果

伊藤妙子<sup>1)</sup>、乾 洋史<sup>1,2)</sup>、宮坂俊輝<sup>3)</sup>、大山寛毅<sup>1)</sup>、塩崎智之<sup>1)</sup>、  
山中敏彰<sup>1)</sup>、吉川公彦<sup>3)</sup>、北原 糺<sup>1)</sup>

1) 奈良県立医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科

2) いぬい耳鼻咽喉科

3) 奈良県立医科大学 放射線科

## はじめに

メニエール病は耳鳴や耳閉感、難聴などの蝸牛症状を伴うめまいを繰り返す疾患である。1938年にメニエール病患者の側頭骨病理標本で内リンパ水腫が観察されてから<sup>1,2)</sup>、その症状は内リンパ水腫と関係があると考えられてきた。しかしながら内リンパ水腫の成因は未だ解明されていない。内リンパ水腫を客観的かつ定量的に検出しえなかったことは病態解明を難しくさせてきた一因であったといえる。

2007年中島らが3テスラMRIでガドリニウム造影剤を用いること（内耳造影MRI）により内リンパ腔を描出することに成功し<sup>3)</sup>内リンパ水腫の客観的な評価が可能となった<sup>4)</sup>。我々は2016年からこのMRI画像を3次元構築し内耳体積、内リンパ腔容積を計測することで内リンパ水腫の評価を進めている。

メニエール病の治療としては、飲水や有酸素運動などの生活指導に抗めまい薬や浸透圧利尿薬の内服を併用する保存的治療が一般的である。この保存的治療を継続してもなお、症状のコントロールが困難である症例に対しては、治療指針にしたがい内リンパ嚢開放術が施行される<sup>5)</sup>。

今回我々は、一側メニエール病症例に対して施行した内リンパ嚢開放術前後で純音聴力検査、内耳造影MRIを施行し内リンパ嚢開放術の効果を検討した。

## 対象と方法

本研究は奈良県立医科大学医の倫理委員会の承認を得ている。ヘルシンキ宣言に従い、書面によるインフォームドコンセントを行っている。

### 1.1. 対象

2015年Barany societyの診断基準<sup>6)</sup>を満たした一側メニエール病20例を対象とした。治療指針に従い6か月以上保存的加療を継続したが症状をコントロールすることができなかったことから、2014年2月から2016年7月の間に奈良県立医科大学めまいセンターにおいて内リンパ嚢開放術を受けた症例である。

### 1.2. 術式

当科では内リンパ嚢開放術と同時にステロイドを投与する<sup>7)</sup>。乳突削開術を施行し内リンパ嚢を同定、L字切開を行った後プレドニゾロン20mgで満たす。その後束状にしたゼラチンフィルムを内リンパ腔に挿入しデキサメタゾン3.3mg/mlを含ませたゼラチンスポンジで内リンパ腔周辺を覆う。

### 1.3. 評価項目

#### 1.3.1. めまい回数

1995年AAO-HNSの指針<sup>5)</sup>に従い、20分以上持続するめまいをめまい発作とした。術前のめまいの頻度は術前6か月間の平均とし、術後のめまい頻度は術後18か月から24か月の平均とした。

#### 1.3.2. 聴力検査

聴力はAAO-HNSの指針<sup>5)</sup>を改変し、500Hz、1KHz、2KHz、4KHzの4周波数の平均を用いて

評価した。術前の聴力は術前6か月間の最も悪い聴力とし、術後の聴力は術後18か月から24か月の間の最も悪い聴力とした。術前と術後を比較し、10dB以上の聴力の改善を認めた場合‘改善’、10dB以上の悪化を認めた場合を‘悪化’とし、その間を‘不変’とした。

### 1.3.3. 内耳造影MRI

術前と術後2年経過時に内耳造影MRIを施行した。

長縄らの報告<sup>8)</sup>に従い、通常量のガドリニウム造影剤（マグネスコープ）を経静脈投与後4時間経過時にMRIを施行した。得られた画像をワークステーション（Virtual Place; Aze）に取り込み、内耳全体の体積と内リンパ腔容積を計測した<sup>9)</sup>。内耳体積は性別、年齢により有意な差を認める<sup>10)</sup>ことから、内リンパ腔を詳細に評価することを目的とし、ELS率（＝内リンパ腔容積／内耳体積×100）を算出した。

## 結果

### 3.1. めまい回数

術前のめまい回数は1.72 ± 1.46回／月であったが術後は0.08 ± 0.23回／月となり、めまい回数は術後に有意に減少した（図1：p<0.01, paired t-test）。また80.0%（16/20例）の症例でめまいは完全に消失していた。

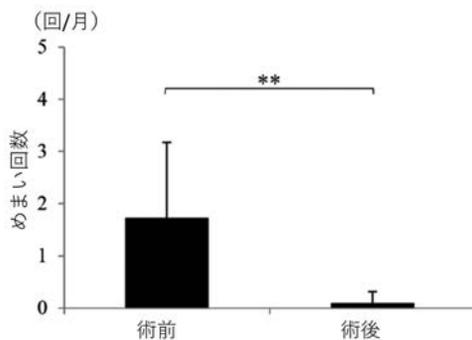


図1. 内リンパ嚢開放術前後のめまい頻度  
術前のめまい頻度は1.72 ± 1.45回／月（平均±標準偏差）であったが、術後は0.08 ± 0.23回／月と有意にめまい回数は減少した。

\*\*：p<0.01, paired t-test

### 3.2. 聴力

25.0%（5/20例）の症例で聴力は改善していた（図2A）。55%（11/20例）でも聴力は不変であった。また術前の聴力がAAO-HNS分類のstage2または3であった症例が有意に聴力の改善を認めた（図2B：p<0.01,  $\chi^2$ 検定）。

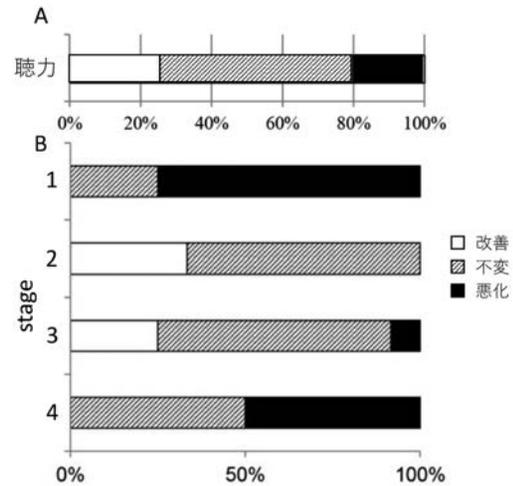


図2. 内リンパ嚢開放術後の聴力成績

A：術後の聴力成績 B：術前のstageと聴力成績

術後の聴力成績は、全症例の25.0%で改善、55.0%で不変、20.0%で悪化を示した（A）。術前の聴力がstage2であった症例の33.3%とstage3であった症例の25.0%は聴力が改善したのに対し、stage1と4の症例は聴力が改善した例はみられなかった（B）。

### 3.3. 内耳造影MRI

#### 3.3.1. 術前後のELS率

術前と術後に内耳造影MRIを施行し算出したELS率を図3、4に示す。術前のELS率は、蝸牛が22.2%、前庭が41.6%、半規管が26.4%、内耳全体が24.8%であった。術後は蝸牛が24.6%、前庭が35.7%、半規管が25.0%、内耳全体が28.0%であった。全症例で術前後のELS率を比較したが、有意な差はなかった（NS, paired t-test）。

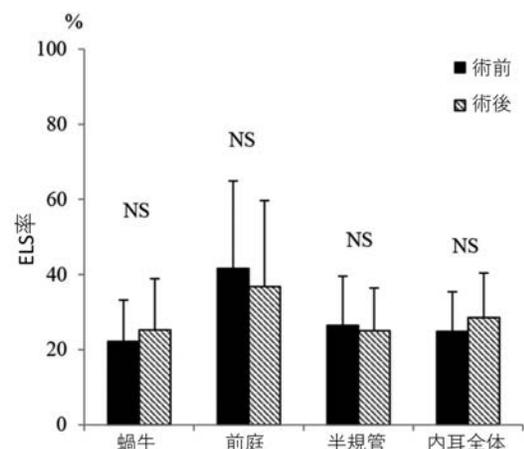


図3. 内リンパ嚢開放術前後のELS率

内リンパ嚢開放術を施行した全例において術前後でELS率を比較した場合、蝸牛、前庭、半規管、内耳全体の全てで有意な変化はみられなかった。

NS: not significant, paired t-test

### 3.3.2. めまいの消失と ELS 率の変化

めまいが残存している例は全例 (4/4 例)、術後に ELS 率が上昇しているのに対し、めまいが完全消失している例は ELS 率が低下傾向にあった (図 4)。術前後の ELS 率比 (術後 / 術前) は蝸牛、前庭、半規管、内耳全体のすべてで、めまいが完全消失した例は残存している例と比較して有意に小さくなっていった (図 5)。

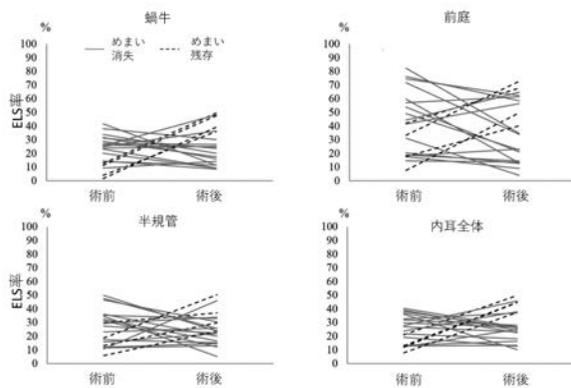


図 4. 各症例の内リンパ嚢開放術前後の ELS 率  
術後めまいが完全に消失した症例は ELS 率が低下していたが、めまいが残存している症例は前例で ELS 率が上昇していた。  
実線：めまい消失例 破線：めまい残存例

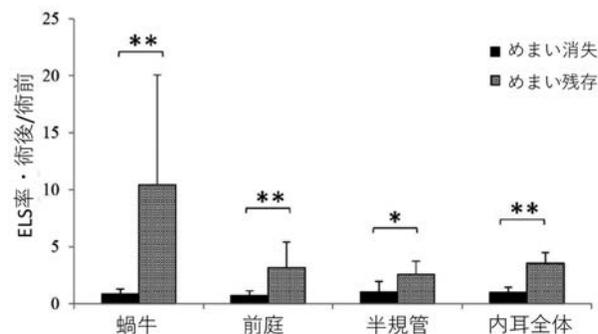


図 5. 内リンパ嚢開放術後のめまい消失・残存と ELS 率  
術前後の ELS 率比 (術後 / 術前) はめまいが完全に消失した症例はめまいが残存している症例と比較して有意に低い結果となった。  
\*\*:  $p < 0.01$ , one-way ANOVA, Tukey test  
\*:  $p < 0.05$ , one-way ANOVA, Tukey test

### 3.3.3. 聴力成績と ELS 率の変化

術後に聴力が改善した症例の ELS 率は内耳全体が  $18.5 \pm 11.4\%$  (平均  $\pm$  標準偏差) /  $23.9 \pm 14.3\%$  (術前 / 後)、蝸牛が  $15.8 \pm 15.7\%$  /  $23.7 \pm 13.2\%$ 、前庭が  $35.4 \pm 32.9\%$  /  $18.6 \pm 14.7\%$ 、半規管が  $12.8 \pm 4.4\%$  /  $26.8 \pm 16\%$  であった。聴力が不変であった症例では、内耳全体の ELS 率は  $29.7 \pm 10.8\%$  /  $29.4 \pm 9.5\%$ 、蝸

牛は  $24.9 \pm 11\%$  /  $25 \pm 13.7\%$ 、前庭は  $52.6 \pm 24.9\%$  /  $41.3 \pm 24.9\%$ 、半規管は  $20.3 \pm 9.0\%$  /  $24.4 \pm 9.0\%$  であった。聴力が悪化した症例では、内耳全体は  $22.7 \pm 7.5\%$  /  $27.2 \pm 13.4\%$ 、蝸牛は  $24.6 \pm 7.7\%$  /  $26.0 \pm 14.7\%$ 、前庭は  $35.6 \pm 17.1\%$  /  $38.5 \pm 17.1\%$ 、半規管は  $9.8 \pm 7.8\%$  /  $22.7 \pm 7.5\%$  であった。術後の聴力成績と ELS 率の変化には有意な関係性はみられなかった。

## 考察

内リンパ嚢開放術の効果を、めまい回数、聴力、ELS 率で評価した。内リンパ嚢開放術前後でめまいが完全に消失した症例では ELS 率の低下、すなわち内リンパ水腫の軽減があったことが示された。メニエール病症例において、めまいの発生と内リンパ水腫の増悪に何らかの関係があることが示唆される。一方、聴力成績と内リンパ水腫には有意な関係性はみられなかった。メニエール病の聴力悪化には内リンパ水腫とは異なる要因が関与していることが推測される。

2006 年長縄らが MRI を用いて内リンパ腔を描出することに成功するまで<sup>11)</sup>、内リンパ水腫を画像的に評価するのは難しかった。比較的容易に低侵襲に内リンパ水腫を評価することができるこの手法を用いることで、内リンパ水腫がめまいの発生や聴力悪化に与える影響を解明することができる可能性がある。また治療の前後で内耳造影 MRI を施行することにより、治療効果の判定や治療方法のエビデンス構築にも寄与できると考える。

## 文献

- 1) Hallpike CS, Cairns H. Observations on the Pathology of Meniere's Syndrome: (Section of Otology). Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1938;31(11):1317-36.
- 2) Yamakawa K. Hearing organ of a patient who showed Meniere's symptoms. J Otolaryngol Soc Jpn. 1938;44:2310-2.
- 3) Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. The

- Laryngoscope. 2007;117(3):415-20.
- 4) Nakashima T, Naganawa S, Pyykko I, Gibson WP, Sone M, Nakata S, et al. Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging. *Acta otolaryngologica Supplementum*. 2009(560):5-8.
  - 5) Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1995;113(3):181-5.
  - 6) Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandala M, et al. Diagnostic criteria for Meniere's disease. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation*. 2015;25(1):1-7.
  - 7) Kitahara T, Kubo T, Okumura S, Kitahara M. Effects of endolymphatic sac drainage with steroids for intractable Meniere's disease: a long-term follow-up and randomized controlled study. *The Laryngoscope*. 2008;118(5):854-61.
  - 8) Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T. Imaging of endolymphatic and perilymphatic fluid after intravenous administration of single-dose gadodiamide. *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2012;11(2):145-50.
  - 9) Inui H, Sakamoto T, Ito T, Kitahara T. Magnetic resonance volumetric measurement of endolymphatic space in patients without vertiginous or cochlear symptoms. *Acta oto-laryngologica*. 2016;136(12):1206-12.
  - 10) Inui H, Sakamoto T, Ito T, Kitahara T. Volumetric measurements of the inner ear in patients with Meniere's disease using three-dimensional magnetic resonance imaging. *Acta oto-laryngologica*. 2016;136(9):888-93.
  - 11) Naganawa S, Komada T, Fukatsu H, Ishigaki T, Takizawa O. Observation of contrast enhancement in the cochlear fluid space of healthy subjects using a 3D-FLAIR sequence at 3 Tesla. *European radiology*. 2006;16(3):733-7.

# 一側性メニエール病例における、 聴力低下時の頭振り眼振所見と聴力短期予後

乾 崇樹

大阪医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

## はじめに

メニエール病 (Meniere's disease: MD) は反復するめまい発作、難聴、耳鳴、聴覚障害をきたす疾患である。発作の反復に伴い難聴が進行することが多く<sup>1)</sup>、QOLに大きく影響することから、めまい発作への対応と同時に聴力を維持することも重要な要項である。同時に患者にとっては長期経過のみならず、その時発症した難聴が改善するかどうかも重要な問題である。しかしMDの聴力の長期予後に関する報告は多くみられるが、短期予後についての報告は少ない。

頭振り眼振 (head-shaking nystgmus: HSN) は頭振りを繰り返した後に認める眼振で、1932年にVogel<sup>2)</sup>により報告された。HSNを誘発するための頭振り試験 (head-shaking test: HST) には大がかりな機器を要せず、外来診療の中でも短時間の簡便な手技により前庭機能の左右差を検出する。HSNは末梢前庭からの入力 of 左右差が central storage mechanismにより増幅されるとされている<sup>3)</sup>。末梢前庭障害において観察されるHSNの第一相は多くは健側向き (contralesional HSN: c-HSN) となるが、MDや前庭障害の回復過程において患側向き (ipsilesional HSN: i-HSN) が見られ<sup>4)</sup>、また他の眼振に比べて発現率が高い。亀井ら<sup>5)</sup>はMD例で、寛解期にiHSNを認めることは、数日以内に生じるめまい発作を予見するサインとなりうるしている。MD患者において、HSNはそのreversibilityを反映している可能性が考えられる。

今回我々は、MD例においてHSN所見から、聴

覚低下が改善するか否かを予測しうるかどうか、検討を行った。

## 対象および方法

2006年から2012年の間に大阪医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科を受診し、一側MDと診断された例について検討を行った。MDの診断はBarany Societyの基準<sup>6)</sup>によった。当科を受診した折に純音聴力検査で急性感音難聴が確認された症例の中で、自発眼振のない157例を選定し対象とした。157中103例がdefinite MD、54例がprobable MDであったが、probable MDはその前後の経過から難聴がMDによるものと判断した。

聴力の評価は、AAO-HNSによるガイドライン<sup>7)</sup>を改変し、図1の式から計算した。聴力の短期予後は、聴力低下を確認したときの聴力レベルと、以後6か月の間で最良であった聴力レベルとを比較し、10 dB以上の改善があったものを"recovery"、それ以外を"no change"と判定した。

聴力障害の判定

$$(500 \text{ Hz} + 1000 \text{ Hz} + 2000 \text{ Hz} + (2000 \text{ Hz} + 4000 \text{ Hz}) / 2) / 4$$

治療効果の判定

|  |           |
|--|-----------|
| 聴力悪化：平均10 dB以上の悪化                              | No change |
| 不変：平均10 dB未満の変動                                |           |
| 聴力改善：平均10 dB以上の改善<br>(治癒：左右差が消失 or 悪化前の聴力まで改善) | Recovery  |

図1. 聴力の評価

(AAO-HNSによるメニエール病の効果判定基準(1995)に準ずる)

HSN は、純音聴力検査で聴力低下を認めた日に HST を行い観察した。HST は被験者の頭部を 30° 前屈させ、検者により被験者の頭部を左右に 45° の角度で、10 秒間、毎秒 2 往復の速度で受動的な頭振りを施した。その直後に CCD カメラを用いない Frenzel 眼鏡を用いて眼振の有無を観察した。HSN 所見により対象を c-HSN、i-HSN と HSN を認めなかった no-HSN の 3 群に分け、以後 6 ヶ月以内の聴力予後について比較した。

各群間の比較における統計学的な評価は、めまいの有無と HSN の方向の関係、性別についてはカイ 2 乗検定を、難聴の自覚から難聴を確認した受診日までの日数はクラスカル・ワーリス検定を用いた。また年齢と治療前の聴力の比較にはクラスカル・ワーリス検定の後スティール・デュワス検定を用い、聴力短期予後の "recovery" と "no change" の例数の比率には、フィッシャーの正確確率検定の後ボンフェローニ検定を行った。これらの全ての判定は、 $p < 0.05$  を統計学的に有意とした。

## 結果

めまいの有無と HSN 所見を表 1 に示す。81 例がめまいを自覚しており、76 例はめまいを自覚しておらず、HSN は 57 例に認め、HSN の方向とめまいの有無には有意な関係を認めなかった ( $p=0.612$ )。

患者背景を表 2 に示す。i-HSN が 28 例、c-HSN が 29 例、no-HSN が 100 例であった。各群間で患者数、性別、年齢、難聴の出現から受診までの日数に有意な差を認めなかったが、低下時聴力の平均は i-HSN 群で no-HSN 群に比べ有意に閾値が高かった ( $p=0.002$ )。

短期間の聴力予後は、"recovery" となったものが i-HSN が 25 例、c-HSN が 23 例、no-HSN が 95 例であり、群中の "no change" となった例数の比率は c-HSN 群で no-HSN 群に比べ有意に高かった (図 2、 $p=0.048$ )。

表1 めまいの有無とHSN

|         | めまい(+)         | めまい(-)       | 計          |
|---------|----------------|--------------|------------|
| HSN (+) | 41 (26.1%)     | 16 (10.2%)   | 57 (36.3%) |
| HSN の方向 | 刺激性21<br>麻痺性20 | 刺激性7<br>麻痺性9 |            |
| HSN (-) | 40 (25.5%)     | 60 (38.2%)   | 100(63.7%) |

表2 患者背景

|               | i-HSN       | c-HSN       | no-HSN      |
|---------------|-------------|-------------|-------------|
| 例数            | 28          | 29          | 100         |
| male          | 14          | 8           | 34          |
| female        | 14          | 21          | 66          |
| Age, yr (SD)  | 52.9 (15.8) | 53.0 (14.5) | 51.2 (16.3) |
| 発症から受診までの日数   | 11.5        | 11.8        | 8.4         |
| 低下時聴力の平均値(dB) | 41.5 (14.1) | 37.3 (17.0) | 31.8(11.9)  |

\* ( $p=0.002$ )

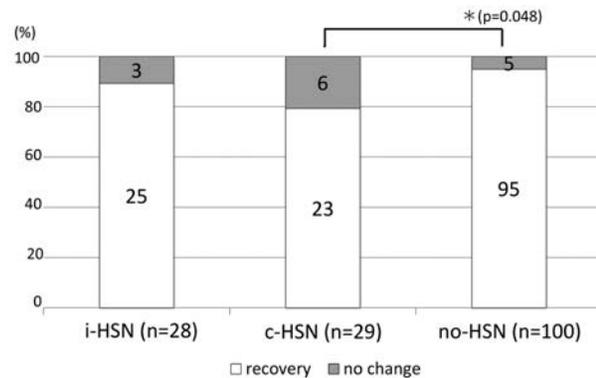


図2. 各群間での聴力予後の比較

## 考察

本研究では、難聴を認めた自覚眼振のない MD 例において、c-HSN を認める例では聴力改善にいたる割合が少なかった。MD では内リンパ水腫が蝸牛と前庭の双方に生じうる。内耳の環境が損なわれることで症状出現に繋がるが、例えば蝸牛内直流電位 (Endocochlear potential: EP) の一時的な低下による難聴も EP が改善することで難聴は改善しうる<sup>8)</sup>。しかし重度の、あるいは繰り返す障害は非可逆的となりうる。c-HSN は一般に重度の前庭障害に伴って見られ、c-HSN が見られるということは、重度の器質的あるいは非可逆的な障害が蝸牛のみならず前庭にも存在し、その結果聴力が改善しないのかもしれない。

特発性急性性感音難聴 (idiopathic sudden sensorineural hearing loss: ISSNHL) では、めまいを伴うこと、

眼振を認めることが聴力予後不良となる予測因子とされている<sup>9)</sup>。Junicho ら<sup>10)</sup>は ISSNHL から MD に移行した症例で、めまいの自覚がなくとも電気眼振図で前庭障害が検知されることが予後に関係するとしている。本研究でも 157 例中 16 例 (10.2%) で、めまいの自覚がないにも関わらず HSN を認めた。MD 症例で最初のめまい発作以前に蝸牛症状のみを認めた例の検討で、3 テスラ造影 MRI で多くの耳に内リンパ水腫を認めたとの報告もある<sup>11)</sup>。こういった知見から、内リンパ水腫による潜在的な前庭障害が HST によりとらえられた可能性が考えられる。こういった潜在的な前庭障害は、MD における聴力の短期予後に何らかの形で関係している可能性が考えられる。

前庭障害の評価を目的に行われる検査には、他に温度眼振検査、head impulse test (HIT)、前庭誘発筋電位 (VEMP) などがある。しかしこれらの結果は必ずしも一致せず<sup>12, 13)</sup>、それは刺激の方法や回数など、手法や原理が異なるためである<sup>14)</sup>。本研究の結果のように、温度眼振検査、HIT、VEMP も MD の聴力予後の予測に寄与する可能性はある。しかし今回用いた Frenzel 眼鏡は機器が小さく時間も要さぬという利点がある。HST と HIT (vHIT ではない) を組み合わせることで末梢前庭障害の検知率は上昇するとも言われている<sup>12)</sup>。

しかし、現段階ではなぜ c-HSN だけが MD の聴力の短期予後に関係するのか不明である。また本研究にはいくつかの問題点がある。第一に、対象への治療方法が全例同じではないこと、第二に聴力評価の方法についてもさらなる検討が必要と考える。また今回は Frenzel 眼鏡を用いたが、CCD カメラを用いることで異なる結果が得られる可能性がある。

### まとめ

HST が MD の難聴の短期予後を予測する上で有用である可能性が示された。MD 症例で難聴を認めた折に c-HSN を認めた場合、HSN を認めない例に比べて聴力が改善する確率が低い可能性がある。

### 文献

- 1) Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Ménière' s disease revisited. *Acta Otolaryngol* 2010;130:644-651.
- 2) Vogel K. Ueber den nachweis des latenten spontannystagmus. *Z Laryngol Rhinol Otol* 1932;22:202-207 (in German).
- 3) Hain TC, Fetter M, Zee DS. Head shaking nystagmus in patients with unilateral peripheral vestibular lesions. *Am J Otolaryngol* 1987;8:36-47.
- 4) 亀井民雄、高橋佐知子、鎌田英男. 眼振誘発法としての頭振り検査の再検討 (第 2 報) 患側診断的意義について. *Equilibrium Res* 1984;43:236-242.
- 5) Kamei T, Iizuka T. Prediction of vertigo recurrence in Ménière' s disease by the head-shaking test. *Int Tinnitus J* 1999;5:47-49.
- 6) Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, et al. Diagnostic criteria for Ménière' s diseases. *J Vestib Res* 2015;25:1-7.
- 7) Committee on Hearing and Equilibrium: Guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere' s disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181-185
- 8) Pérez N, Espinosa JM, Fernández S, García-Tapia R. Use of distortion-product otoacoustic emissions for auditory evaluation in Meniere' s disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254:329-342.
- 9) Eisenman D, Arts HA. Effectiveness of treatment for sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1161-1164.
- 10) Junicho M, Fushiki H, Aso S, Watanabe Y. Prognostic value of initial electronystagmography findings in idiopathic sudden sensorineural hearing loss without vertigo. *Otol Neurotol* 2008;29:905-909.

- 11) Kato M, Sugiura M, Shimono M, Yoshida T, Otake H, Kato K, Teranishi M, Sone M, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima T. Endolymphatic hydrops revealed by magnetic resonance imaging in patients with atypical Ménière' s disease. *Acta Otolaryngol* 2013;133:123-129.
- 12) Harvey SA, Wood DJ, Feroah TR. Relationship of the head impulse test and head-shaking nystagmus in reference to caloric testing. *Am J Otol* 1997;18:207-213.
- 13) Mahringer A, Rambold HA. Caloric test and video-head-impulse: a study of vertigo/dizziness patients in a community hospital. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:463-472.
- 14) Lee SU, Kim HJ, Koo JW, Kim JS. Comparison of caloric and head-impulse tests during the attacks of Ménière' s disease. *Laryngoscope* 2017;127:702-708.

# 慢性めまいに対するめまいリハビリテーションの有用性の検討 － AMED 「難治性めまいの診断法確立とめまい指導の 有用性に関する研究班」 多施設共同研究に参加して－

滝井康司<sup>1)</sup>、高倉大匡<sup>1)</sup>、藤坂実千郎<sup>1)</sup>、將積日出夫<sup>1)</sup>、肥塚 泉<sup>2)</sup>

1) 富山大学耳鼻咽喉科

2) 聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科

## はじめに

慢性めまいは長く持続するめまい感であり、歩行時、体動時などに不安定感が伴うため日常生活に支障を生ずる。その原因としては急性のめまい疾患に続くめまい、徐々に進行するめまい疾患など多岐にわたる。慢性めまいに対するめまいのリハビリテーション（以下、リハビリ）は、システマチックレビューにてめまい症状スコア、転倒のリスク、平衡障害、心理的に有益であることが示唆されているが、最適なりハビリのプロトコルな治療頻度等は明らかではない。そのため「AMED「難治性めまいの診断法確立とめまい指導の有用性に関する研究班（肥塚班）」（以下 AMED 前庭リハ班）では、2018 年度より同一のプロトコルによる前向き国内多施設共同研究が富山大学を含む 8 大学附属病院で開始された。今回は、富山大学での初年度の研究成果について報告する。

## 方法

### 1) 対象患者

対象は、めまい平衡障害が 3 ヶ月以上続く患者である。選択基準と除外基準は以下の通りであり、条件を満たした場合に AMED 前庭リハ班の症例に登録した。

### (1) 選択基準

めまい・平衡障害が 3 か月以上持続する慢性めまい患者で、65 歳以上の加齢性めまい・平衡障害、一側性末梢性前庭機能障害難治例、両側性前庭機

能障害、心因性めまいのいずれかで本試験の参加にあたり文書同意が得られた患者とした。

### (2) 除外基準

同意を得られなかった症例意外に、めまい日記の記載が遵守できない症例、リハビリテーションの実施が遵守できない症例を除外した。

### 2) 試験方法

慢性めまい患者に自宅で毎日めまいのリハビリテーション（以下、前庭リハ）を施行させた。前庭リハ指導用のパンフで Brandt-Daroff 法、Gaze Stability Exercise を口頭指導した（図 1）。

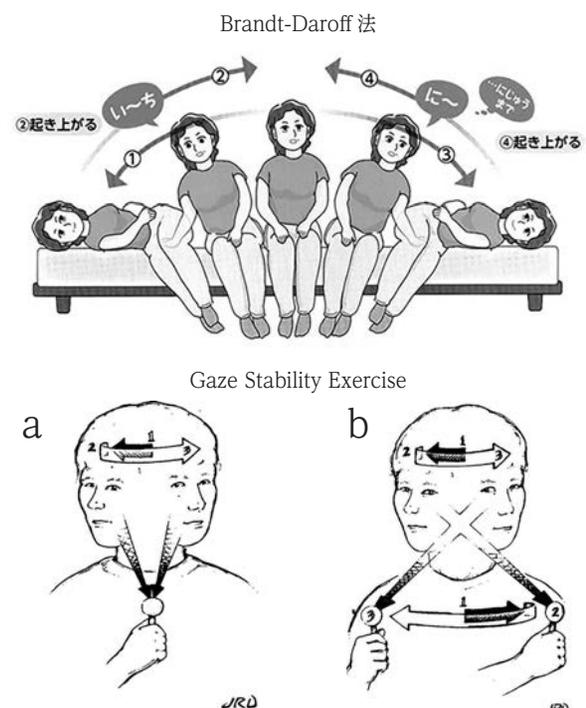


図 1 前庭リハ指導パンフ

Brandt-Daroff 法では、開眼で正面坐位→右側臥位→正面坐位→左側臥位→正面坐位と体位変化させた。それぞれの体位は 30 秒保持させた。5 往復を 1 セットとした。Gaze Stability Exercise では、正面に固定した親指先を凝視させながら頭部を左右、上下に回転 (a)、頭部と親指を左右、上下で逆方向に動かしながら指先を凝視させる (b)、2 種類の運動を行わせた。それぞれ 10 往復を 1 セットとした。前庭リハは 1 日 2 回施行させた。

### 3) 調査項目

前庭リハの評価法として、DHI (Dizziness Handicap Inventory)、眼振検査 (注視眼振検査、自発眼振検査、頭位・頭位変換眼振検査、頭振後眼振検査)、重心動揺検査 (外周面積、面積 Romberg 率) を用いた。さらに患者にはめまい日記を手渡し、毎日、前庭リハ実施状況、めまい症状を記載させた (図 2)。めまいレベルは主観的に 6 段階 (0:なし、1:非常に弱い、2:弱い、3:やや強い、4:強い、5:非常に強い) で評価させた。

|   | リハビリの記録 |   |   |   |   | 生活の記録      |              | めまいの記録    |           |                |                        |        |
|---|---------|---|---|---|---|------------|--------------|-----------|-----------|----------------|------------------------|--------|
|   | 日付      | 朝 | 夜 | 朝 | 夜 | 白中は活動的に動いた | 食事の栄養バランスを意図 | 前の日に安眠できた | ストレスを軽減した | めまいの症状が何回起こったか | めまいが起るかどうか<br>どんな姿勢の時、 | めまいレベル |
| 例 | ✓       | ✓ |   |   |   | ✓          |              | ✓         |           | 3回             | 頭を右に動かした時              | 吐き気 4  |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |
| ✓ |         |   |   |   |   |            |              |           |           |                |                        |        |

図 2 めまい日記

### 4) 観察期間

研究への参加同意者に対して、めまい症状日誌を手渡した。4 週間後の再診時に記載が十分に行われていることを確認してから、前庭リハを開始した。4 週毎に再診時に、DHI、眼振検査、重心動

揺検査を行い、12 週まで評価を継続した。

### 結果

2018 年度に AMED 前庭リハ班の症例に登録された慢性めまい患者は 4 例であった (表 1)。患者は 43 ~ 73 歳の 4 人 (男 1 : 女 3) で、一側性障害 2 例、両側性障害 2 例であった。罹病期間は 4 ~ 51 か月間と幅広く、前庭リハ開始時点で、重心動揺検査では全症例で異常を認め、DHI では 3 症例で異常を認めた。なお、眼振検査では異常を認めなかった。

表 1 前庭リハ開始前の検査所見

| 症例 | 年齢/性別 | 病名      | 罹病期間 (月) | 眼振 | 重心動揺 (開) 外周面積 | 重心動揺 (閉) 外周面積 | DHI Total |
|----|-------|---------|----------|----|---------------|---------------|-----------|
| 1  | 43/女  | 両前庭障害   | 12       | なし | 8.7           | 20.5          | 28        |
| 2  | 73/男  | 右内耳障害   | 51       | なし | 16.3          | 19.6          | 64        |
| 3  | 43/女  | 両メニエール病 | 21       | なし | 不能            | 不能            | 94        |
| 4  | 71/女  | 左内耳障害   | 4        | なし | 10.5          | 23            | 50        |

症例 1 は 43 歳の両側前庭障害の女性。前庭リハ開始時点で DHI は異常を認めておらず、重心動揺のみ異常を認めた。前庭リハ開始から 4 週で自覚症状の改善を認めた。12 週間では眼振がわずかに出現したが、重心動揺は著変なく、DHI とめまいレベル 2 以上の割合は軽度減少した。

症例 2 は 73 歳の右内耳障害の男性。前庭リハ開始時点で DHI、重心動揺ともに異常を認めた。前庭リハ開始から 4 週で自覚症状の改善を認めた。12 週間では DHI、めまいレベル 2 以上の割合は著変なかったが、重心動揺検査で改善を認めた。

症例 3 は 43 歳の両側メニエール病の女性。前庭リハ開始時点で DHI は 90 以上、重心動揺では 60 秒間の姿勢維持が困難であった。前庭リハ開始 12 週間では自覚症状はやや悪化傾向で、重心動揺および DHI で変化なく、めまいレベル 2 以上の割合は増加した。

症例 4 は 71 歳の右内耳障害の女性。前庭リハ開始時点で DHI、重心動揺ともに異常を認めた。前庭リハ開始から 4 週で自覚症状の改善を認めた。12 週間では重心動揺検査、めまいレベル 2 以上の割合は変わらなかったが、DHI は著明に減少した。

DHIの平均値(標準偏差)は、前庭リハ開始時で59(23.9)、4週間後で57(25.6)、8週間後で50.5(29.5)、12週間後で45(31.6)であり、開始時に比べて開始4週間、8週間、12週間でいずれも有意な差はなかった。

### 考察

AMED前庭リハ班の前向き多施設共同研究に参加した富山大学附属病院での2018年度に登録した慢性めまい患者4症例において前庭リハの有用性の検討を行った。4例中3例で自覚的にめまいは改善しており、プロトコルで採用したBrandt-Daroff法および2種類のGaze Stability Exerciseが自覚症状に対して有用性があることが示唆された。Gaze Stability Exerciseは、欧米で前庭機能障害患者に対して前庭動眼反射の利得改善、頭部運動時の視機能改善、めまい平衡障害症状の軽減を図る目的で処方される前庭リハの1つである<sup>1)</sup>。米国理学療法協会のガイドラインでは、前庭リハの最適な期間として、慢性一側性前庭機能障害に対しては4~6週、両側前庭機能障害に対しては8~12週が推奨されている<sup>2)</sup>。今回の検討では前庭リハにより4週間で自覚症状が改善した1人は両側前庭障害であり、米国のガイドラインで推奨される期間よりも短期で治療効果が現れる症例がいることが明らかとなった。

慢性めまいに対する前庭リハの有用性については、従来後ろ向き研究での成果が報告されている。阿部他<sup>3)</sup>は、一側性末梢性前庭障害6例に対して前庭リハを12週行い、DHIと重心動揺効果で効果を判定した。その結果、前庭リハ前後で、開眼、閉眼、開眼ラバー負荷の条件で重心動揺検査での改善がみられたが、DHIでは有意差はみられなかった。岡他<sup>4)</sup>は、末梢性めまい患者16例と心因性めまい9例に対して前庭リハを行い、前庭リハの介入によりいずれの群もめまい重症度は改善、DHIも改善したことを報告した。若林他<sup>5)</sup>は、慢性めまい12例(末梢性めまい10例、めまい症2例)に対して前庭リハの介入を行い、12週間でDHIおよび重心動揺検査のいずれも改善したことを報告した。今回の検討では、前庭リハ開始12週ではDHIで1症例、重心動揺検査の開眼外周面積で1

症例において改善が認められた。今後、症例を重ねることで、DHIや重心動揺検査が予後に関与している可能性を検討する必要がある。

前庭リハの前向き研究として、単施設調査として五島他<sup>6)</sup>の報告がある。彼らは、慢性めまい患者16例に対して前庭リハの介入を行った。3ヶ月の前庭リハにより、自覚症状の改善(DHIの改善)、他覚的には矩形面積、ラバー負荷の軌跡長、矩形面積において改善が認められた。現在、AMED前庭リハ班では8施設で同一のプロトコルで前向き研究が行われている。この研究により、多数症例による前庭リハ介入効果に関するエビデンスの構築が図られることが期待される。

### 文献

- 1) Meldrum D, Jahn K: Gaze stabilization exercises in vestibular rehabilitation: review of the evidence and recent clinical advances. *J Neurol* 2019 Aug 5. doi: 10.1007/s00415-019-09459-x.
- 2) Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, et al.: Vestibular rehabilitation for peripheral vestibular hypofunction: an evidence-based clinical practice guideline: from the american physical therapy association neurology section. *J Neurol Phys Ther* 2016;40:124-155
- 3) 阿部 靖、伏木宏彰、角田玲子、他：一側性前庭障害例に対する理学療法士介入による前庭リハビリテーションの試み *Equilibrium Res* Vol. 2018; 77:30-37
- 4) 岡真一郎、平田大勝、光武 翼、他：めまい患者に対する前庭リハビリテーションの効果 - 末梢性めまいと心因性めまいの比較 - *理学療法科学* 2016;31: 321-324.
- 5) 若林諒三、森本浩之、浅井友詞、他：難治性めまい患者に対する個別リハビリテーションの効果 *Equilibrium Res* 2014; 73: 521-527.
- 6) 五島史行、新井基洋、小川 郁：慢性めまい患者に対する外来前庭リハビリテーションの治療効果 *日耳鼻* 2013; 116: 1016-1023

# ガム咀嚼、白色雑音負荷が重心動揺に及ぼす影響

工田昌也、西田 学

広島大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

## はじめに

ヒトの姿勢制御には、前庭迷路系、体性感覚系、視覚系からの情報が重要な役割を果たしている。重心動揺検査は、ヒトの直立姿勢に現れる身体動揺を重心の動揺としてとらえ、記録・分析して身体平衡の維持に働く系、すなわち、前庭迷路系、体性感覚系、視覚系およびこれらを制御する中枢神経系の機能を評価することで、耳鼻咽喉科やリハビリテーション領域において平衡機能の客観的評価法として普及している<sup>1,2)</sup>。

重心動揺は、加齢や性差による影響、足底の固有感覚による影響、大腿四頭筋や足把持力などの下肢筋力による影響、視覚情報や音刺激による影響、身体的疲労や精神的疲労による影響、精神的不安による影響、ガム咀嚼による影響など、多くの影響を受けることが知られており、これまでも色々な報告がなされている<sup>1-4)</sup>。しかし、どのような刺激がより効果的に重心動揺を軽減させることができるかについては未だに不明な点が多い。

今回、我々は、めまい患者や加齢による平衡障害に対するより効果的なりハビリテーション方法の開発を目的として、白色雑音聴取やガム咀嚼が重心動揺に与える影響について検討した。

## 研究方法

対象には、めまい、難聴のない健常成人10名を使用した。性別は男8人、女2人、年齢は23～34歳（平均28歳）であった。

重心動揺検査にはグラビコーダGP-31（アニマ株式会社、東京）を使用した。記録は標準的方法に従い、被検者を重心動揺計の上に閉足にて直立させ、開眼及び閉眼にて各1分間の重心動揺を記

録した。サンプリング間隔は50ms、サンプリングデータ数1201であった。また、ラバー負荷検査では、被験者を一旦、検査台から降ろし、検査台上に付属のフォームラバーをセットし、被験者を両足の踵が接し、つま先が30°開いた状態でフォームラバーの上に直立させ、開・閉眼それぞれの状態で、1分間直立時の重心動揺を記録した。解析項目は開眼、閉眼の各条件下で面積（外周面積）、速度（単位軌跡長）、密集度（単位面積軌跡長）、矩形面積、実効値面積、総軌跡長、ロンベルグ率、ラバー負荷での面積、速度、閉眼ラバー比、ラバーロンベルグ率とし、コントロール、白色雑音（WN）聴取、ガム咀嚼の各条件下で施行した。コントロール条件は無音状態、下顎安静位とし、WN聴取条件ではイヤホンを両耳に装着し、音刺激（WN、75 dB）をかけた状態とした。音刺激に際しては、事前に被験者に音刺激を行い音刺激が不快でないことを確認した上で行った。ガム咀嚼条件では、十分に咀嚼軟化したチューインガムを「測定中持続的に咀嚼するように」とのみ支持した。統計的解析については、Student's t-test (paired)を行い、 $p < 0.05$ を有意差有りとした。

## 結果

開眼時にはWN聴取により矩形面積が減少する傾向（ $p < 0.1$ ）が認められたが、その他の項目では有意差は認められなかった（表）。

閉眼時にはWN聴取により総軌跡長が減少し、速度が低下する傾向が認められ（ $p < 0.1$ ）、ガム咀嚼では面積、矩形面積が減少傾向（ $p < 0.1$ ）、密集度が有意に増加（ $p < 0.05$ ）したが、その他の項目では有意差は認められなかった（表）。

ラバー負荷、開眼ではWN聴取により面積が増加傾向 ( $P < 0.1$ )、ガム咀嚼で速度が有意に増加 ( $p < 0.05$ ) した。ラバー負荷、閉眼ではWN聴取で、面積が有意に小さくなり ( $p < 0.05$ )、速度は有意に低下 ( $p < 0.05$ )。ガム咀嚼では面積が有意に減少 ( $p < 0.05$ )、速度が低下傾向 ( $p < 0.1$ ) になり、ラバーロンベルグ率 (速度) はWN聴取、ガム咀嚼ともに有意に小さくなった ( $p < 0.05$ ) (表)。

各種条件下での自覚的な評価については、コントロールと比較して、WN聴取で、楽になったもの9名、その中で検査時間が短く感じたもの3名、逆に検査が辛く感じたものが1名であり、この被験者では身体動揺が大きくなっていった。ガム咀嚼では検査が楽になったものが7名、変わらなかったものが3名であった。

表：刺激による重心動揺評価項目の変化 (\*:  $p < 0.05$ , #:  $p < 0.1$ )

| パラメータ                   | コントロール<br>(平均値±SD) | WN聴取<br>(平均値±SD) | ガム咀嚼<br>(平均値±SD) |
|-------------------------|--------------------|------------------|------------------|
| <b>開眼</b>               |                    |                  |                  |
| 面積(cm <sup>2</sup> )    | 1.90±1.27          | 1.63±1.09        | 1.67±1.08        |
| 短形面積(cm <sup>2</sup> )  | 5.05±3.40          | 3.83±2.25#       | 4.16±3.39        |
| 実効値面積(cm <sup>2</sup> ) | 1.19±0.78          | 1.24±1.12        | 1.27±1.75        |
| 総軌跡長(cm)                | 53.13±13.07        | 49.75±17.15      | 56.78±17.04      |
| 速度(cm/sec)              | 0.89±0.22          | 0.83±0.29        | 0.93±0.30        |
| 密集度(1/cm)               | 34.73±13.00        | 38.41±16.71      | 42.34±20.13      |
| <b>閉眼</b>               |                    |                  |                  |
| 面積(cm <sup>2</sup> )    | 3.35±2.26          | 3.29±2.96        | 2.94±2.34#       |
| 短形面積(cm <sup>2</sup> )  | 8.22±5.31          | 8.04±7.15        | 7.06±5.47#       |
| 実効値面積(cm <sup>2</sup> ) | 1.68±1.14          | 1.99±2.03        | 1.62±1.46        |
| 総軌跡長(cm)                | 84.23±27.73        | 72.81±29.48#     | 81.36±26.07      |
| 速度(cm/sec)              | 1.40±0.46          | 1.21±0.49#       | 1.34±0.41        |
| 密集度(1/cm)               | 30.76±10.69        | 34.64±18.01      | 41.46±24.88*     |
| 面積ロンベルグ率                | 1.85±0.76          | 2.00±0.92        | 1.65±0.60        |
| <b>ラバー負荷検査 (開眼)</b>     |                    |                  |                  |
| 面積(cm <sup>2</sup> )    | 2.67±1.27          | 3.15±1.38#       | 2.74±0.94        |
| 速度(cm/sec)              | 1.13±0.17          | 1.18±0.21        | 1.24±0.28*       |
| <b>ラバー負荷検査 (閉眼)</b>     |                    |                  |                  |
| 面積(cm <sup>2</sup> )    | 10.76±3.02         | 8.71±1.77*       | 8.76±2.49*       |
| 速度(cm/sec)              | 3.04±0.81          | 2.53±0.46*       | 2.79±0.53#       |
| 閉眼ラバー比(速度)              | 2.49±0.92          | 2.69±1.35        | 2.33±1.07        |
| ラバーロンベルグ率<br>(速度)       | 2.77±0.77          | 2.29±0.59*       | 2.34±0.64*       |

## 考察

重心動揺に係るフィードバック機構は視覚、固有感覚、前庭感覚の低下といった刺激により大きな影響をうける。聴覚刺激もその程度は小さいものの重心動揺に影響を与えることが明らかとなってきているが、この機構に関しては不明な点が多い<sup>2,3)</sup>。難聴は重心動揺の変動を大きくすることが報告されているが、どのような聴覚刺激が身体のバランスに最も影響を与えるかについては

未だ不明な点が多く、これまでの報告での結果についても色々で一定の見解が無い。例えば、位置情報を与えるような音刺激をした場合、開眼で堅い床の上に立っている時のみに動揺の改善があったとの報告や、閉眼でフォームラバーの上に立った時のみに動揺が減少したなど、異なった報告が認められる<sup>2)</sup>。また、音刺激として、固定音源からの音楽の聴取や単一の持続音は重心動揺に影響を及ぼさず、会話を聞いたときには揺れが少なくなるなどの報告も認められる<sup>2)</sup>。一方、音楽聴取下での重心動揺は、無音条件下での重心動揺測定値と有意差を認めなかったことから、音楽聴取が重心動揺に及ぼす影響は少ないことも示唆されている。しかし、音楽聴取での総軌跡長と外周面積測定値の標準偏差は、ばらつきが大きく、重心動揺が音楽の影響を受けるか否かは個人差が多いとの報告もある<sup>3)</sup>。近年では、白色雑音を聴取した場合には開眼、閉眼のいずれにおいても重心動揺の改善が認められると報告されており<sup>2)</sup>、その機序については確率共鳴 (SR) の理論でうまく説明できると考えられている。SRとは、神経系などで、信号にノイズを加えることで、ある確率のもとで信号が強まり、反応が向上する現象をいう。足への知覚閾値以下の機械的刺激が足からの感覚的フィードバックを増大させることから、体性感覚ノイズが重心動揺を改善すると考えられており、この仮説が聴覚ノイズについても適応できるとされている<sup>2)</sup>。また、人工内耳装用者での研究でも、聴覚情報が重心動揺を軽減させることが報告されており<sup>5)</sup>、この機構にもSRが関与すると考えられている。今回の検討では、ラバー負荷、閉眼の条件でWN聴取が重心動揺を改善させることが明らかとなった。この条件は視覚、体性感覚入力が減少し、主な入力が前庭感覚のみとなる条件であることを考えると、WN聴取がSRにより前庭からの信号を増強させる方向で働き、動揺を少なくしていると考えられた。

一方、ガム咀嚼に関して、スポーツ選手がプレー中チューインガムを咀嚼している場面を観ることは多い。精神的効用でガム咀嚼を行っている場合が多いと思われるが、俊敏な動きが要求される場において、動揺に対する入力情報に外乱を加える

可能性のある運動をあえて行っているからには、精神的な効用の他に経験的に何らかの効用があるものと考えられる<sup>1)</sup>。これまでの研究では、ガム咀嚼により、重心動揺の面積、距離が小さくなることがすでに報告されており<sup>1,4)</sup>、平衡機能障害患者での検討でも重心動揺を改善する効果があることも報告されている<sup>6)</sup>。重心動揺に及ぼすガム咀嚼の影響の機序については様々なことが考えられており、その一つとしてガム咀嚼時に脳血流が増加すること、筋肉の緊張に影響を与えることなどが示唆されている<sup>1)</sup>。その他、リズムカルな末梢の運動により生じた求心性の情報が重心動揺の中枢の制御機構に対し動揺抑制の方向に働くためという説明や、精神状態を改善させ、集中力を高める、不安を軽減するなど間接的に重心動揺を改善することなどが考えられている<sup>4,6)</sup>。今回の結果では、ラバー負荷、閉眼の条件でガム咀嚼により重心動揺が改善した。この条件は入力の前庭のみであることから、ガム咀嚼が前庭に対して直接的に何らかの影響を与え、動揺を少なくしている可能性が考えられた。

ラバー負荷検査において、ラバー使用時には視覚・体性感覚からの入力が低下することにより、間接的に前庭系の機能評価が可能になると考えられ、身体動揺所見を評価するための項目として主に外周面積と動揺速度（単位時間軌跡長）との閉眼・ラバー使用時の数値が使用されている<sup>7)</sup>。今回の検討で、ラバー負荷、閉眼の条件下で WN 聴取、ガム咀嚼のいずれでも重心動揺の面積、速度ともに小さくなり、改善が認められた。このことから、WN 聴取、ガム咀嚼により末梢前庭からの入力が増加する可能性があることが示唆された。一方、ラバー使用時の開閉眼の動揺の比率（ラバーロンベルグ率）は視覚への依存度を反映し、閉眼でのラバー使用時と非使用時の動揺の比率（閉眼ラバー比）は体性感覚への依存度を反映するとされている<sup>7)</sup>。末梢前庭障害症例では、体平衡の維持のため、視覚や下肢体性感覚入力への依存度が相対的に高く、これらは有意に増大するとされている<sup>7)</sup>。これらのことから、今回の結果で、閉眼ラバー比は変化なく、ラバーロンベルグ率が減少した理由として、WN 聴取やガム咀嚼により下肢体性感覚入力

への依存は変化しないものの、視覚への依存度が相対的に小さくなったことが考えられた。

以上のことから、WN 聴取やガム咀嚼は重心動揺を改善させる可能性があり、視覚障害、体性感覚障害、前庭障害によりふらつきを呈する人や中枢性のふらつきを持つ人の転倒防止に役立つ可能性があるとともに、広くめまい患者や加齢による平衡障害に対するより効果的なリハビリテーションに応用できるものと考えられた。

## 謝辞

本研究は、平成 30 年度科学研究費補助金（基盤研究 (C)、18K09320）の補助を受けて行った。

## 文献

- 1) 榎本友彦：ガム咀嚼運動が身体重心動揺に及ぼす影響。補綴誌 37:436-445,1993
- 2) Ross JM, Balasubramaniam R: Auditory white noise reduces postural fluctuations even in the absence of vision. *Exp Brain Res* 233:2357-2363, 2015
- 3) 村田 伸、津田 彰、中原弘量：音楽聴取と精神作業負荷が重心動揺に及ぼす影響。理学療法科学 20：213-217, 2005
- 4) Kushiro K, Goto F: Effect of masticating chewing gum on postural stability during upright standing. *Neurosci Lett* 487:196-198, 2011
- 5) Mazaheryazdi M, Moossavi A, Sarrafzadah J, Talebian S, Jalaie S: Study of the effects of hearing on static and dynamic postural function in children using cochlear implants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 100:18-22, 2017
- 6) Goto F, Kushiro K, Tsutsumi T: Effect of chewing gum on static posturography in patients with balance disorders. *Acta Otolaryngol* 131:1187-1192, 2011
- 7) 藤本千里、岩崎真一、山岨達也：ラバー負荷重心動揺検査における末梢前庭障害の予備的診断。 *Equilibrium Res* 71:472-477, 2012

# ガルバニック前庭刺激により誘発された眼球運動に対する 三次元 video-oculography を用いた解析

沖中洋介, 橋本 誠, 菅原一真, 藤井博則, 山下裕司

山口大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学

## 背景

ガルバニック前庭刺激 (GVS) で前庭系を刺激することにより、頭部身体動揺が起こる<sup>1,2)</sup>。しかし、GVSにより誘発された眼振所見については不明な点が多い。これは、electronystagmography(ENG)で評価する際に、電気刺激がノイズとして記録に混入してしまうため眼振の解析が困難であったことが一因と考えられる<sup>3,4)</sup>。一方で、近年 video-oculography (VOG) 技術の発達により、従来より正確な眼振記録や評価が可能となり、GVSにより誘発された眼振所見についてもノイズの混入なく詳細な検討が可能となってきた。今回我々は、GVSで前庭系の刺激を行い、VOGで記録された眼球運動について評価・検討を行った。

## 方法

### 方法①

正常被験者の両側耳後部の皮膚に電極を着け、電流・刺激時間・極性・刺激回数を調節可能な電気刺激装置を用いて、両耳両極法で刺激を行った。右を陽極、左を不関電極とし、0.5 mA、1.0 mA、2.0 mA、3.0 mAの電流をそれぞれ10秒間加え眼振を記録した。同様の手技を極性を逆転させて行った。眼球運動の記録には当科で開発した三次元VOGを使用した(図1)。

### 方法②

健側向きの水平性自発眼振が出現している前庭神経炎患者の両側耳後部の皮膚に電極を着け、電流・刺激時間・極性・刺激回数を調節可能な電気

刺激装置を用いて、両耳両極法で刺激を行った。健側を陽極、患側を不関電極とし、0.5 mA、1.0 mA、2.0 mAの電流をそれぞれ10秒間加え眼振を記録した。同様の手技を極性を逆転させて行った。眼球運動の記録には当科で開発した三次元VOGを使用した。

なお、本検討は、山口大学医学部附属病院の治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認を得て行われた。(H30-077、H2019-15)



図1：検査機器と検査風景

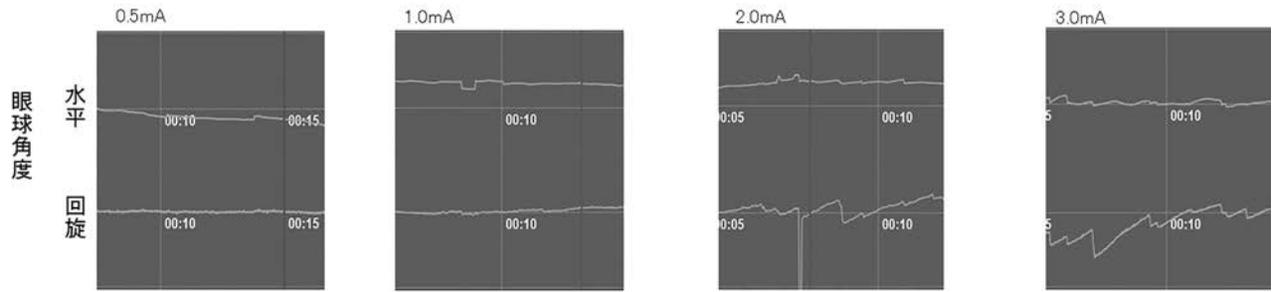
正常被験者の両側耳後部の皮膚に電極を着け、電流・刺激時間・極性・刺激回数を調節可能な電気刺激装置を用いて、両耳両極法で刺激を行った。眼球運動の記録には当科で開発した三次元VOGを使用した。

## 結果

### 結果①

正常被験者において、右を陽極、左を不関電極として電気刺激を行うと、刺激中に左水平回旋混合性眼振が出現し、左を陽極、右を不関電極として電気刺激を行うと、刺激中に右水平回旋混合性眼振が出現した。また、刺激が強いほど、緩徐相速度が上昇し眼振の頻度が増える傾向を認めた。2.0 mA、3.0 mA刺激では特に回旋成分がはっきりする傾向がみられた(図2)。

右陽極、左不関電極 10秒間刺激



左陽極、右不関電極 10秒間刺激

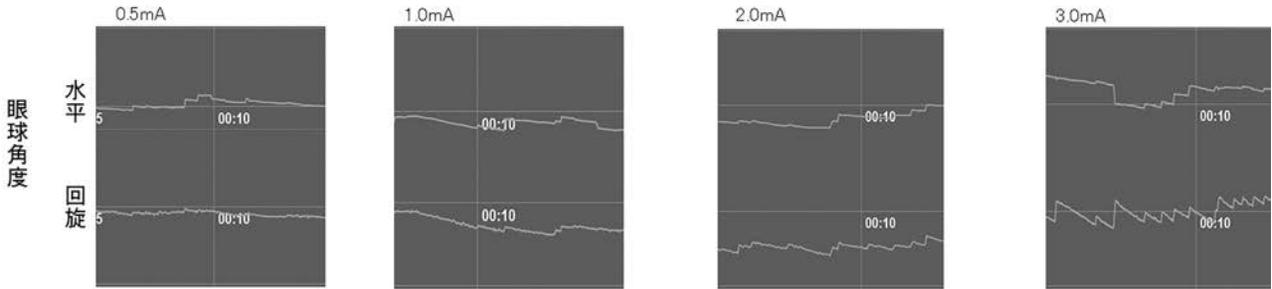
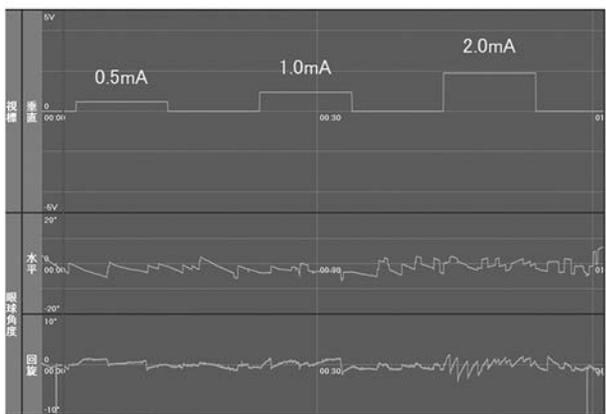


図2：正常被験者での刺激中の眼振所見

33歳男性。正常被験者。

電流値や極性を変えて電気刺激を行うと、眼振は不関電極側（相対的陰極側）に出て、刺激を強くすると眼振がはっきりし、特に2.0mA以上では眼振の回旋成分がはっきりしてくる傾向を認めた。

右(健側)陽極、左(患側)不関電極



右(健側)不関電極、左(患側)陽極

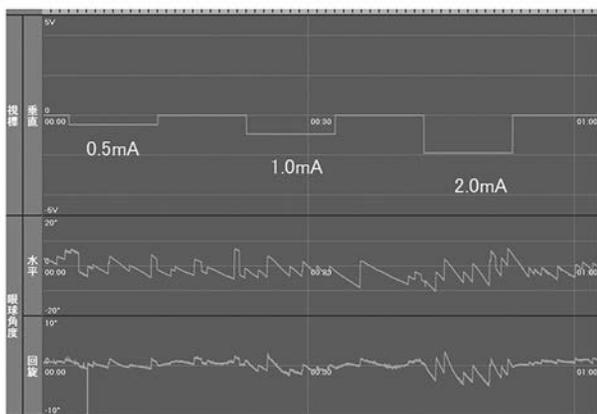


図3：めまい患者での刺激中の眼振所見

A：めまい患者での刺激中の眼振所見（右（健側）陽極、左（患側）不関電極）

47歳 男性。左前庭神経炎（温度眼振検査：右MSPV 24 deg/sec、左MSPV 5 deg/sec）。

右向き水平性自発眼振あり。刺激電流の強さは便宜上電圧で記録している。眼球運動は水平と回旋のみ表示している。

右の健側を陽極、左の患側を不関電極とし刺激を行うと、0.5 mAでは右水平性眼振のままとなっているが1.0 mAでは眼振の水平成分がはっきりしなくなり、刺激の休止中はまた右水平性眼振がはっきりする。2.0 mAでは刺激を開始した瞬間から左回旋性眼振が出現し、その後左向き水平性眼振が数発認められた。

b：めまい患者での刺激中の眼振所見（右（健側）不関電極、左（患側）陽極）

極性を逆にすると、右水平性自発眼振があるためわかりにくいですが、刺激中は眼振の頻度と緩徐相速度が上昇しており、やはり2.0 mAの刺激で回旋成分がはっきりする傾向が認められた。

## 結果②

健側向きの水平性自発眼振が出現している前庭神経炎患者において、健側を陽極、患側を不関電極として電気刺激を行うと、弱い刺激では健側向きの水平性眼振のままであったが、刺激を強くすると患側向きの水平性眼振へと変化した(図 3a)。患側を陽極、健側を不関電極として電気刺激を行うと、刺激中も健側向きの水平性眼振のままであり、刺激中は眼振の増強を認めた。また、正常被験者と同様に 2.0mA の刺激では眼振の回旋成分がはっきりする傾向を認めた(図 3b)。

## 考察

過去の GVS による眼球運動解析の報告でも、正常被験者において、GVS 中の眼振は相対的陰極の向きに誘発されたとする報告や、平均緩徐相速度・頻度は刺激の強さとともに増加したという報告があり<sup>5,6)</sup>、我々の検討でも過去の報告と同様の結果が得られた。一方で、過去の報告では回旋成分についての詳細な検討はされていないが、正常被験者において、刺激中の眼振の回旋成分は水平成分と同じ方向に誘発され、刺激が強くなると回旋成分が明らかになる傾向を認めた。

また、本検討では、電気刺激の on off や刺激の強さを制御用のパソコンを用いて調整できるようにしており、VOG 上には眼球運動の経時的な変化だけでなく電流値についても経時的に記録できるようにした。これにより、自発眼振があっても刺激による眼振の増強・減弱で評価ができる可能性があり、また、経時的な評価が可能のため、刺激の強さで反応が変わることを確認できる。今後更に症例ごとの検討を重ねることで、めまい患者の責任病巣の診断への応用が期待される。

一方で、GVS は、耳石器を刺激する説、半規管を刺激する説、後迷路の前庭神経を刺激する説、前庭神経核より上位を刺激する説などがあり、今のところ結論は出ていない<sup>5-10)</sup>。

しかし、1.0-3.0mA の低電流では耳石器が刺激され、3.0mA を超える高電流では半規管が刺激されるようになるとする報告<sup>7)</sup>や 2.0mA 以上で正常被験者全例の眼振が解発されており、この電流での半規管の関与が考えられるとする報告<sup>8)</sup>があり、

電流の強さにより刺激に対する受容器が異なるとする報告も認められる。

我々の検討でも 2.0mA を境に刺激中の眼振の回旋成分の反応の強さが明らかに変わっており、電流の強さにより刺激に対する受容器が異なる可能性があると考えられた。これについては、他の前庭機能検査(温度刺激検査、回転刺激検査、VEMP、vHIT など)の所見と GVS で誘発された眼球運動所見を比較検討することで、GVS の刺激部位の詳細を明らかにすることが可能になると思われる。

## まとめ

正常被験者・めまい患者において、GVS に対する反応を測定し得られた眼球運動について検討した。

正常被験者における刺激の極性・強さと反応の極性・強さについては過去の報告と同様の結果が得られた。

2.0mA 以上の刺激では回旋成分が明らかになる傾向を認め、電流の強さにより刺激の受容器が異なる可能性が考えられた。

## 文献

- 1) 関谷 透: Galvanic Test の研究 - 加速度記録図法による電気製頭部動揺の観察と Galvanogram の表現. 日耳鼻会報 68: 996-1015, 1065
- 2) 渡辺行雄, 水越鉄理, 大橋直樹, 他: Galvanic Body Sway Test のコンピュータによる分析. 耳鼻臨 75: 2350-2354, 1982
- 3) 時田 喬, 青木 守, 渡邊忠彦, 他: 電気眼振検査法の臨床的研究. 耳鼻臨 60: 38-57, 1967
- 4) 小宮 卓, 都築俊寛, 吉本 裕: 赤外線眼球運動記録装置による電気性眼振の解析, Equilibrium Res 61: 446-450, 2002
- 5) Kim HJ, Choi JY, Son EJ, 他: Response to galvanic vestibular stimulation in patients with unilateral vestibular loss. Laryngoscope 116: 62-66. 2006
- 6) 都築俊寛, 小宮 卓: Galvanic Stimulation の新展開. 臨床検査 52: 1487-1492, 2008
- 7) Zink R, Bucher SF, Weiss A, 他: Effects of

- galvanic vestibular stimulation on otolithic and semicircular canal eye movements and perceived vertical. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 107 : 200-205, 1998
- 8) 小宮 卓, 都築俊寛 : Video-oculography によるメニエール病症例の電気性眼振の解析, *Equilibrium Res* 65 : 191-196, 2006
- 9) Ian S. Curthoys, Hamish Gavin MacDougall : What galvanic vestibular stimulation actually activates. *Frontiers in Neurology*, 2012;3 : 117, 2012
- 10) Bernard Cohen, Sergei B. Yakushin and Gay R. Holstein : What dose galvanic vestibular stimulation actually activate:response. *Frontiers in Neurology*, 2012;3 : 148, 2012

# 新しい cVEMP の評価法

瀬尾 徹<sup>1)</sup>、久保佑介<sup>1)</sup>、四戸達也<sup>1)</sup>、中村 学<sup>1)</sup>、肥塚 泉<sup>2)</sup>

1) 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院耳鼻咽喉科

2) 聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科

## はじめに

1992年に初めて報告された前庭誘発頸筋電位 (cervical vestibular evoked myogenic potential: cVEMP)<sup>1)</sup>は、今日では球形嚢機能検査として確立され、臨床応用されるようになった<sup>2,3)</sup>。一般に cVEMP の評価は、p13-n23 頂点間振幅によってなされ、カロリックテストにおける Jonkee の式に基づく左右差率 (asymmetry ratio: AR) で評価することが一般的とされている<sup>4)</sup>。左右の p13-n23 振幅の大きなものを AL、小さなものを AS とした場合、AR は次の式で求められる。

$$AR(\%)=100 (AL-AS)/(AL+AS)$$

この方法は簡便であるものの、左右の差による相対評価であるため両側反応低下例では異常の検出できない可能性がある。本研究の目的は、このような問題点を克服すべく、左右それぞれの cVEMP の振幅を背景筋電位で補正した値により、左右独立して評価すること試みた。

## 対象と方法

前庭性疾患として、メニエール病 18 名 (男:女=9:9、平均年齢 45.1 ± 10.7 歳)、前庭神経炎 7 例 (男:女=3:4、平均年齢 49.1 ± 9.3 歳)、聴神経腫瘍 6 例 (男:女=3:3、平均年齢 48.6 ± 9.8 歳)を用いた。なお対照として、健康成人 20 名 (男:女=10:10、平均年齢 41.7 ± 9.8 歳)を用いた。加齢による影響をさけるために、いずれも 65 歳以下のものとした。

これらについて、通常通り cVEMP を測定し、えられた結果を、つぎの二つの方法で評価した。すなわち相対値法として従来の AR による評価と、

絶対値法として補正した振幅を用いる評価である。いずれの評価法においても対照より求めた正常値 (平均値 ± 2SD) を逸脱したものを異常と判断した。両評価法による結果の異同について検討した。なお補正した振幅の求め方は既報によった<sup>5)</sup>。

## 結果

相対値法において、対照群における AR の平均値 (SD) は、19.0 (8.3) であった、よって AR が 35.5% を超えたものを異常と判断した。絶対値法においては、対照群の平均値 (SD) は、2.0 (0.36) であった。よって補正振幅が 1.27 を下回るものを異常と判断した。

前庭神経炎患者において、絶対値法で異常は 5 例でみられうち 4 例は相対法でも異常を示した。また絶対値法で正常であった 2 例は相対値法でも正常であった (表 1)。両評価法の比較の指標となるカッパ係数は 0.70 であり、類似した結果を示した。聴神経腫瘍において、5 例は絶対値法と相対値法ともに異常を示し、残り 1 例はともに正常を示した (表 2)。カッパ係数は 1.0 であり、両者の結果は極めて類似した。一方メニエール病においては、絶対値法で正常を示した 5 例は相対値法でも異常を示した。しかし、絶対値法で異常を示した 13 例中、相対値法で異常を示したものは 6 例のみであった。両評価法の結果は必ずしも一致しなかった (カッパ係数 0.32)。

表1 前庭神経炎における相対値法と絶対値法の比較

|      |    | 絶対値法 |    |
|------|----|------|----|
|      |    | 正常   | 異常 |
| 相対値法 | 正常 | 2    | 1  |
|      | 異常 | 0    | 4  |

$\kappa = 0.70$

表2 聴神経腫瘍における相対値法と絶対値法の比較

|      |    | 絶対値法 |    |
|------|----|------|----|
|      |    | 正常   | 異常 |
| 相対値法 | 正常 | 1    | 0  |
|      | 異常 | 0    | 5  |

$\kappa = 1.0$

表3 メニエール病における相対値法と絶対値法の比較

|      |    | 絶対値法 |    |
|------|----|------|----|
|      |    | 正常   | 異常 |
| 相対値法 | 正常 | 5    | 7  |
|      | 異常 | 0    | 6  |

$\kappa = 0.32$

### 考察

前庭神経炎と聴神経腫瘍においては、相対値法と絶対値法において結果には差は認めなかったが、メニエール病においては両検査の結果は一致しないことが少なくなかった。メニエール病において、絶対値法で異常をみとめたものについて検討すると、相対値法で正常であったもの7例中5例は健側の絶対値が異常であり、一方、相対値法で異常であったもの6例中5例は健側の絶対値は正常であった。メニエール病においては、相対値法における結果は、対側の結果に依存したものと見える。基本的に前庭神経炎と聴神経腫瘍は一側性疾患であるが、メニエール病は病理学的<sup>6)</sup>、生理学的<sup>7,8)</sup>

に両側罹患が少なくない。すなわち一側障害例では相対法と絶対法は一致するが、両側罹患例では相対法と絶対法は一致しないことが示された。言い換えれば、両側性障害に対しては、相対値法では検出困難であるが、絶対値法であれば検出できる可能性がある。

### まとめ

1. c VEMP の p13-n23 振幅の評価を、従来の左右差率 (AR) による場合 (相対値法) と新たな振幅の絶対値による場合 (絶対値法) とについて比較した。
2. 一側障害が推察される前庭神経炎と聴神経腫瘍においては、絶対値法と相対値法とは同等の結果を示した。
3. 両側罹患がすくなくないメニエール病においては、相対値法の結果と絶対値法の結果とは一致しなかった。このことは、健側の絶対値法におおける結果に左右された可能性が高い。
4. 絶対値法による評価は、相対値法では困難であった両側反応低下例を検出できる可能性がある。

### 文献

- 1) Colebatch JG, Halmagyi GM. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*. 1992; 42: 1635-1636.
- 2) 瀬尾 徹. VEMP の診断的価値. *Equilibrium Research* 2017;76: 219-224.
- 3) Murofushi T. Clinical application of vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *Auris Nasus Larynx*. 2016; 43:367-376.
- 4) International guidelines for the clinical application of cervical vestibular evoked myogenic potentials: An expert consensus report. Papathanasiou EH, Murofushi T, Akin FW, James G. *Clinical Neurophysiology* 2014;125:658-666.
- 5) 瀬尾 徹. 推定検査 2(前庭系機能検査) と診断 MB ENTONI 2019;234: 27-33..

- 6) Conlon BJ, Gibson WPR. Meniere's disease: The incidence of hydrops in the contralateral asymptomatic ear. *Laryngoscope* 1999; 109: 1800-1802.
- 7) Moffat DA, Baguley DM, Harries MLL, et al. Bilateral electrocochleographic findings in unilateral Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107: 370-373.
- 8) Seo T, Node M, Yukimasa A, Sakagami M. Furosemide loading vestibular evoked myogenic potential for unilateral Meniere's diseases. *Otol Neurotol* 2003; 24:283-288.

# 前庭刺激によるマウスの眼球運動解析

原田 祥太郎<sup>1,2)</sup>、今井 貴夫<sup>1)</sup>、近藤 誠<sup>2)</sup>、  
島田 晶一<sup>2)</sup>、猪原 秀典<sup>1)</sup>

- 1) 大阪大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学  
2) 大阪大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学

## はじめに

内耳平衡器官は、回転角加速度の受容器である三半規管と直線加速度の受容器である耳石器から構成されている。さらに、耳石器は、卵形嚢と球形嚢から成り、卵形嚢は主に左右方向、球形嚢は上下および前後方向の直線加速度や重力加速度を感知する。耳石器機能検査法には、直線加速度負荷検査、parallel swing、counter rolling、偏中心性回転刺激検査、自由落下、偏垂直軸回転刺激検査、前庭誘発筋電位 (Vestibular evoked myogenic potentials; VEMP) などがある。

ヒトでは直線加速度負荷装置を用いて耳石器を刺激した報告はあるが<sup>1)</sup>、大掛かりな装置が必要となり、広大なスペースが必要である。そのため、正弦波状負荷による直線加速度刺激をされた研究はあるが、パルス状負荷による直線加速度刺激を行った研究はほとんどされていない。マウスの場合は大掛かりな装置は不要であるが、マウスに対する直線加速度刺激装置を用いた前庭動眼反射の報告はされていない。

今回われわれは直線加速度刺激装置を用いて、野生型マウスの前庭刺激に対する眼球運動の解析を行ったので報告する。

## 方法

C57BL/6J mouse(日本エスエルシー株式会社)の雄8~10週齢、体重20~26gを使用した。マウスと装置の固定には、Z型の金具を使用し、金具はマウスの頭蓋骨正中の皮膚を切開し、頭蓋骨

を露出後、歯科用セメントで固定した。Z型金具と装置はネジで固定した。マウスの頭位は自然な体位の時に固定した。

直線加速度刺激装置は全長1800mm、パルス状に移動させ、5~7往復させた(図1)。

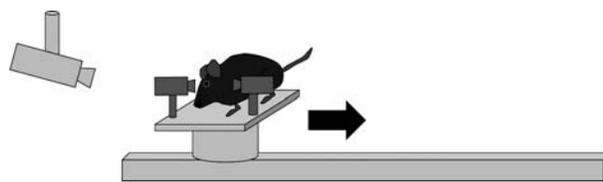


図1. 直線加速度刺激装置

マウスを台座に乗せ、直線状のレール上を往復させる。移動時のマウスの眼球運動は赤外線カメラで両眼の撮影を行い、台座の動きは天井カメラで撮影した。

図のマウスの体位は「横」である。

詳細な設定条件として、待機時間0.1秒、初期速度1mm/秒、最高速度3000mm/秒に達する様に加速時間を設定し、減速時間は加速時間と同じ設定とした。加速/減速時間を200/400/600/1200/2000m秒に変化させた。最大直線加速度は0.7Gになる。

マウスの移動時の体位は、左右方向を「横」、前後方向を「縦」とした(図2)。

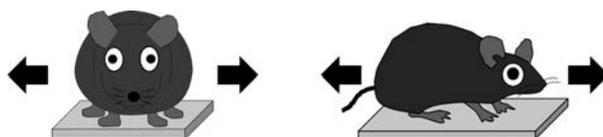


図2. マウスの体位

「横」; 左右方向に移動 「縦」; 前後方向に移動

「横」と「縦」のそれぞれの向きで、加速/減速時間を先ほどの5段階で変化させ眼球の動きを記録した。眼球の記録には、1秒間に240フレーム撮影可能な高解像度赤外線カメラを使用し、両眼撮影を行った。直線加速度刺激装置の台座は外付けカメラで装置全体を撮影しその動きを解析した。直線加速度刺激装置は、バイオメディカ社により作成された。

眼球解析は、今井ら<sup>2)</sup>により報告された眼球解析ソフトを用いて行った。

### 結果

「横」の動きでは、非共同性の垂直性の眼球運動を認めた。マウスの左側に加速した時の眼球は、右眼が上方、左眼が下方に移動した。右側に加速した時はその反対に眼球が移動した。

「縦」の動きでは、共同性の回旋を伴う垂直性の眼球運動を認めた。マウスの前側に加速した時の眼球は、両眼が下方に移動した。後側に加速した時はその反対に眼球が移動した。

眼球の動きは、加速/減速時間が200・400m秒では、明らかな眼球の上下方向の動きを認め、加速/減速時間が600m秒では半数は上下方向の眼球運動を確認できたが、加速/減速時間が1200・2000m秒では上下方向の眼球運動は確認できなかった。

### 考察

今回の実験より、直線加速度刺激に対してマウスの眼球は垂直性の眼球運動が誘発されることがわかった。元来前庭動眼反射は固視をするための

反射であり、通常、直線的に移動する際は、眼球は進行方向とは反対の動きをすることとなる。片山ら<sup>3)</sup>がヒトに対してステップ状側方直線加速度負荷を行ったところ、側方移動時の眼球の急速相は、常に加速度の方向に向くことが認められた。しかし、今回の実験では、「横」「縦」と耳石器にかかる直線加速度の方向を変えたとしても眼球の動きはおよそ垂直性であり、このことから直線加速度刺激時のマウスの前庭動眼反射は外観を見るためのものではないと考えられた。そこで、今回の実験よりマウスの耳石動眼反射は、直線的な動きを代償するものではなく、重力加速度と直線加速度の合力で構成されるベクトルと重力との間の角度を代償する。すなわち傾斜反応としての眼球運動であった。

### 文献

- 1) 森滋夫, 片山直美: 耳石性眼反応の特徴—ステップ状側方直線加速度負荷による解析—。Equilibrium Res Vol.62(1) 27-33, 2003
- 2) Imai T, Takimoto Y, Takeda N, Uno A, Inohara H, Shimada S. High-speed video-oculography for measuring three-dimensional rotation vectors of eye movements in mice. PLoS One 11, e0152307, 2016
- 3) Katayama N, Mori S. Directional asymmetry of nystagmus elicitation in humans during step and sinusoidal modes of lateral linear acceleration. Neuroscience Research 41 97-105, 2001

# ベタヒスチンが一側内耳破壊ラットの 前庭代償過程に与える影響

福田潤弥<sup>1)</sup>、松田和徳<sup>1)</sup>、佐藤 豪<sup>1)</sup>、北原 紘<sup>2)</sup>、富田江一<sup>3)</sup>、武田憲昭<sup>1)</sup>

- 1) 徳島大学医学部耳鼻咽喉科
- 2) 奈良県立医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科
- 3) 徳島大学医学部機能解剖学

## はじめに

### 前庭代償の神経メカニズム

前庭神経炎、めまいを伴う突発性難聴、メニエール病などにより一側の前庭機能が障害されると、眼振や平衡障害が生じる。しかし、前庭機能が回復しなくても眼振や平衡障害は次第に軽快する。この中枢前庭系の神経可塑性に基づく末梢前庭障害の機能的代償を前庭代償と呼ぶ<sup>1)</sup>。一側の前庭障害により末梢からの前庭入力消失すると、障害側の前庭神経核ニューロンの自然発火が著しく低下する。その結果、左右の前庭神経核ニューロンの活動性に不均衡が生じ、眼振や平衡障害が生じる。同時に障害側の前庭神経核ニューロンによる交連線維を介した健側の前庭神経核ニューロンの抑制が消失することにより健側の前庭神経核ニューロンの自然発火が亢進し、左右の前庭神経核ニューロンの活動性の不均衡がさらに大きくなる<sup>2)</sup>。前庭代償の前期過程では、前庭小脳-前庭神経核抑制系と前庭神経核間の交連線維抑制系による健側の前庭神経核の抑制により、左右の前庭神経核ニューロンの活動性の不均衡が是正される<sup>3)</sup>。その結果、眼振が次第に消失する。前庭代償の後期過程では、活動性が低下していた障害側の前庭神経核ニューロンの自然発火が細胞膜特性の変化によって回復することにより、左右の前庭神経核ニューロンの活動性の不均衡が是正される<sup>4,5)</sup>。それに伴い、前期過程で生じた健側前庭神経核への抑制は消失する。

### 前庭代償の評価方法

前庭代償の前期過程は、自発眼振の消失時期で評価できる<sup>6)</sup>。ラットの一側内耳破壊を行うと、健側向きの自発眼振が生じる。前庭代償の前期過程により、自発眼振は42時間で消失する。これまで前庭代償の後期過程の評価は困難であったが、我々はNMDA受容体拮抗薬であるMK801により発現する健側の前庭神経核のFos陽性ニューロンの経時的变化で評価する方法を開発した。

一側内耳破壊後のラットでは、前庭代償の前期過程により健側の前庭神経核がNMDA受容体を介して小脳のプルキンエ細胞から、GABA作動性の抑制を受ける。そのため、NMDA受容体拮抗薬であるMK801を投与すると、脱代償が誘発される。同時に、抑制されていた健側の前庭神経核のニューロンが脱抑制により活性化し、Fosが陽性になる。前庭代償の後期過程により障害側の前庭神経核ニューロンの自然発火が回復すると、小脳による健側の前庭神経核の抑制が軽減し、MK801で誘導される健側前庭神経核のFos陽性ニューロン数が減少する。このFos陽性ニューロン数の経時变化により、前庭代償の後期過程を評価できる<sup>7)</sup>。

## 目的

ベタヒスチンは、前シナプス性のヒスタミンH3受容体に対する拮抗作用と後シナプス性のH1受容体に対する作動作用を持つ薬物である<sup>8)</sup>。臨床

ではベタヒスチンメシル酸塩(商品名メリスロン<sup>®</sup>)が抗めまい薬として頻用されている。H1 受容体作用による血流改善作用<sup>9)</sup>と、H3 受容体拮抗作用による前庭代償作用により抗めまい作用を示すとされている<sup>10)</sup>。我々はこれまでに、一側内耳破壊後のラットを前庭代償のモデル動物として用いて、特異的なヒスタミン H3 受容体拮抗薬である thioperamide の前庭代償促進効果を報告した<sup>7)</sup>。本研究では臨床で用いられている H3 受容体拮抗薬であるベタヒスチンの前庭代償に対する効果を検討した。

### 対象と方法

本研究ではオスの Wistar rat(Japan SLC, Inc., Japan)、体重 150g-200g を用いた。ラットにイソフルランを用いた吸入麻酔を行い、一側内耳破壊を行うと同時に腹腔内に浸透圧ミニポンプを埋め込み、betahistine dihydrochloride の生理食塩水溶解液を 100mg/kg/day または 200mg/kg/day の用量で持続投与した。対照群には生理食塩水のみを投与した。

前庭代償の前期過程は一側内耳破壊後、0.5,1,2,3,6,12,18,24,30,36,42 時間目の眼振数で評価した。15 秒間の自発眼振数を 3 回測定し、平均値を用いた。

前庭代償の後期過程は、一側内耳破壊後、7, 10, 12, 14 日目に MK801 (0.1mg/kg) を腹腔内に投与し、2 時間後に 4%パラホルムアルデヒドを用いて灌流固定を行った。脳幹を取り出して、1 次抗体として抗 Fos 抗体、2 次抗体として抗ウサギ IgG 抗体を用いた免疫組織化学的手法により、健側の前庭神経核に出現する Fos 陽性ニューロン数を測定した。Sham-operation 群は吸入麻酔後に皮膚切開のみを行い、一側内耳破壊を行わなかった。

### 結果

ラットの一側内耳破壊後の眼振は、生理食塩水を投与したコントロール群では 42 時間後に消失した。一側内耳破壊後にベタヒスチンを 100mg/kg/day または 200mg/kg/day の用量で投与した群も眼振は 42 時間後に消失し、眼振の消失時期はコン

トロール群と有意差を認めなかった。

ラットの一側内耳破壊後に 7, 10, 12, 14 日目に MK801 を投与して誘導される健側の前庭神経核の Fos 陽性ニューロン数は、生理食塩水を投与したコントロール群では 14 日目に sham-operation 群と同じレベルまで低下した。一側内耳破壊後にベタヒスチンを 100mg/kg/day の用量で投与した群では、7,10,12 日目に MK801 を投与して誘導される健側の前庭神経核の Fos 陽性ニューロン数がコントロール群と比較して有意に低下した。さらに、12 日目に sham-operation 群と同じレベルまで低下した。一側内耳破壊後にベタヒスチンを 200mg/kg/day の用量で投与した群では、7,10,12 日目に MK801 を投与して誘導される健側の前庭神経核の Fos 陽性ニューロン数がコントロール群と比較して有意に低下した。さらに、10 日目に sham-operation 群と同じレベルまで低下した。

### 考察

本研究では、ベタヒスチンはラットの一側内耳破壊後の眼振の消失時期を変化させなかった。このことから、ベタヒスチンはラットの一側内耳破壊後の前庭代償の前期過程に影響を与えないと考えられる。一方、ネコを用いた研究で一側内耳破壊後にベタヒスチン 50mg/kg/day の経口投与を行い、眼振の消失時期が 8 日から 5 日に短縮したとの報告がある<sup>11)</sup>。本研究ではラットの眼振の消失期間が 42 時間と短く、有意な差が生じにくいと考えられた。

さらに本研究では、ベタヒスチンはラットの一側内耳破壊後に MK801 を投与して誘導される健側の前庭神経核の Fos 陽性ニューロン数をコントロール群と比較して用量依存性に有意に低下させた。加えて、ベタヒスチンはこの MK801 で誘導される Fos 陽性ニューロンをコントロール群と比較して用量依存性に早期に減少させた。以上のことから、ベタヒスチンはラットの一側内耳破壊後の前庭代償の後期過程を促進させたと考えられた。

前庭神経核にはヒスタミン神経線維が分布しており、ヒスタミンは前庭神経核における感覚情報の処理、前庭機能の制御および前庭障害からの回復過程において重要な役割を果たしている。ヒス

タミン神経終末の前シナプス性のヒスタミンH3受容体をベタヒスチンがブロックすると、ヒスタミン神経終末からのヒスタミンの遊離が増加する<sup>8,12,13</sup>。

一側内耳破壊後のネコにベタヒスチンを投与すると、ヒスタミンニューロンが存在する視床下部後部の結節乳頭核 (tuberomammillary nucleus) ではヒスタミンの合成酵素である HDC(histidine decarboxylase) の mRNA が増加し、ヒスタミンの turnover が亢進することが報告されている<sup>14</sup>。さらに、ヒスタミンはヒスタミンH1とH2受容体を介して前庭神経核ニューロンに興奮性に作用する<sup>15)16)</sup>。ヒスタミンは前庭神経核ニューロンを活性化させ、ネコの一側内耳破壊後の左右の前庭神経核ニューロンの不均衡を調整することが報告されている<sup>17</sup>。このことから、ベタヒスチンはヒスタミンH3受容体拮抗薬として一側内耳破壊後のラットの前庭神経核を興奮させ、障害側の前庭神経核ニューロンの活動性の回復を促進して前庭代償の後期過程を促進させたと考えられた。

### 結論

一側内耳破壊ラットを前庭代償のモデル動物として用いて、ヒスタミンH3受容体拮抗作用とH1受容体作動作用をもつベタヒスチンの前庭代償に与える影響を検討した。ベタヒスチンは前庭代償の前期過程には影響を与えなかった。しかし、ベタヒスチンは用量依存性に前庭代償の後期過程を有意に促進させた。ベタヒスチンの抗めまい作用の機序に前庭代償の促進効果が関与していると考えられた。

### 文献

- 1) 佐藤 豪, 北原 紘: 【めまい研究の新展開】前庭代償の神経機序と平衡リハビリテーション. 脳 21 17: 325-329, 2014.
- 2) Ris L, Godaux E: Neuronal activity in the vestibular nuclei after contralateral or bilateral labyrinthectomy in the alert guinea pig. J Neurophysiol. 80, 2352-2367, 1998.
- 3) Kitahara T, Takeda N, Kiyama H, Kubo

T: Molecular mechanisms of vestibular compensation in the central vestibular system-review. Acta Otolaryngol Suppl 539: 19-27, 1998.

- 4) Ris L, Capron B, Vibert N, et al: Modification of the pacemaker activity of vestibular neurons in brainstem slices during vestibular compensation in the guinea pig. European Journal of Neuroscience. 13: 2234-2240, 2001.
- 5) 宇野敦彦: 前庭神経核ニューロンの電気生理学的膜特性. Equilibrium Res. 65: 1-10, 2006.
- 6) Smith PF, Darlington CL: Neurochemical mechanisms of recovery from peripheral vestibular lesions (vestibular compensation). Brain Res Brain Res Rev. 16: 19-27, 1998.
- 7) Matsuda K, Kitahara T, Ito T, et al: A new immunohistochemical method to evaluate the development of vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in rats. Acta Otolaryngol. vol139: 505-510, 2019.
- 8) Arrang JM, Garbarg M, Quach TT, et al: Actions of betahistidine at histamine receptors in the brain. Eur J Pharmacol 111: 73-84, 1985.
- 9) Laurikainen EA, Miller JM, Quirk WS, et al: Betahistidine-induced vascular effects in the rat cochlea. Am J Otol. 14(1):24-30, 1993.
- 10) Lozada AF, Aarnisalo AA, Karlstedt K, Stark H, Panula P: Plasticity of histamine H3 receptor expression and binding in the vestibular nuclei after labyrinthectomy in rat. BMC Neurosci.5: 32, 2004.
- 11) Tighilet B, Trottier S, Mourre C, Lacour M: Changes in the histaminergic system during vestibular compensation in the cat. European Journal of Pharmacology. 568:149-163, 2007.
- 12) Lacour M, Sterkers O: Histamine and betahistidine in the treatment of vertigo.

- CNS Drugs. 15:853-870, 2001.
- 13) Soto E, Vega R, Seseña E: Neuropharmacological basis of vestibular system disorder treatment. *J Vestib. Res* 23: 119-137, 2013.
  - 14) Tighilet B, Leonard J, Watabe I, et al: Betahistine treatment in a cat model of vestibular pathology: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *Frontiers in Neurology*. vol9:431, 2018.
  - 15) Zhou L, Zhou W, Zhang S, et al: Changes in histamine receptors (H1,H2,and H3) expression in rat medial vestibular nucleus and flocculus after unilateral labyrinthectomy: histamine receptors in vestibular compensation. *PLoS One*. vol8(6) :e66684. doi: 10.1371/journal.pone.0066684,2013.
  - 16) Zhang XY, Yu L, Zhuang QX, et al: Postsynaptic mechanisms underlying the excitatory action of histamine on medial vestibular nucleus neurons in rats. *British Journal of Pharmacology*. 170:156-169, 2013.
  - 17) Lacour M, Tighilet B: Vestibular compensation in the cat: the role of the histaminergic system. *Acta otolaryngeal Suppl*. 544:15-18, 2000.

# 高齢者めまい患者に対する杖使用の効果の検討

荒井光太郎、中村 学、宮本康裕、鈴木 香、望月文博、  
大原章裕、笹野恭之、肥塚 泉

聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科

## はじめに

日本は世界有数の超高齢社会となった。2017年の内閣府の報告では65歳以上の人口の割合は27.7% (3515万人) となり、さらに増加傾向にある<sup>1)</sup>。65歳以上の高齢者におけるめまいの有訴者率は、1000人に対して男性25.0人、女性41.0人と高率である<sup>2)</sup>。また、65歳以上の高齢者を対象に転倒のリスクファクターを検討した報告によると、めまいや平衡障害があると転倒のリスクは約2倍となり、脳卒中の既往と同程度。<sup>3)</sup> 高齢者における転倒は大腿骨頸部骨折の主な原因で、ADLを極端に低下させる恐れがある。

今回我々は、転倒の主要なリスク要因であるバランス能力の低下を来す、めまいや平衡障害を有する65歳以上のめまい患者を対象として、歩行における杖使用の効果について検討を加えた。

## 対象および方法

65歳以上のめまい・平衡障害を有さない健常高齢者12名(男性7名、女性5名、年齢:66-85歳、平均75.5歳)および、65歳以上のめまい・平衡障害を有する患者のうち、Dizziness Handicap Inventory (DHI) が28点以上の19名を対象とした。めまい患者の疾患の内訳は、前庭神経炎2名、めまいを伴う突発性難聴1名、加齢性平衡障害10名、良性発作性頭位めまい症後の慢性めまい・平衡障害1名、遅発性内リンパ水腫1名、Ramsay Hunt 症候群1名、聴神経腫瘍術後1名、その他の末梢性めまい(一側性)2名であった。診断のため必要に応じて注視眼振検査、頭位眼振検査、頭位変換眼振検査、聴力検査、温度刺激

検査、前庭誘発筋電位検査(cervical vestibular evoked myogenic potentials: cVEMP、ocular vestibular evoked myogenic potentials: oVEMP)、video head impulse test (vHIT) などを行った。患者群をさらに、半規管麻痺(canal paresis: CP)を有さない症例(CPなし群、10名、男性3名、女性7名、年齢66-92歳:平均75.0歳)とCPを有する症例(CPあり群、9名、男性4名、女性5名、年齢65-79歳:平均72.2歳)の2群に分けて検討を加えた。

歩行検査には、6mの歩行路のうち1mから5m(幅0.6m×長さ4m)に設置されたシート式圧力センサー型の歩行測定器(下肢荷重計ウォーク way MW-1000、ANIMA)を用いた。被験者は、靴を脱いで靴下のみで測定した。歩き方の教示は、「いつも通りに歩いてください」と指示し、自由歩行を測定した。パラメーターは歩行速度と歩幅を用いた。測定場所の背景が与える対称性と、歩行の再現性を考慮し、2往復、計4回測定した。1回の測定で検出されたシート内の歩行を全て解析し、4回測定した平均値を代表値として解析した。測定方法、および解析方法は須藤ら<sup>4)</sup>の方法に準じて行った。(須藤元喜, 山城由華吏, 太田宣康, 他:シート式下肢荷重計ウォーク way MW1000を用いた歩容と行動体力の関連性の検証. 日本生理人類学会誌 2018; 23: 17-22.)

検定には、エクセル統計 statcell4 (オーエムエス出版)を用い、Wilcoxon 符号付順位検定を用いた。 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## 結果

杖を使用しない場合と杖を使用した場合の、歩行検査の結果を図1、図2に示す。健常者、CPなし群、CPあり群のいずれにおいても有意な差を認めなかった。

図1 杖を使用しない場合と杖を使用した場合の歩行検査（歩幅）

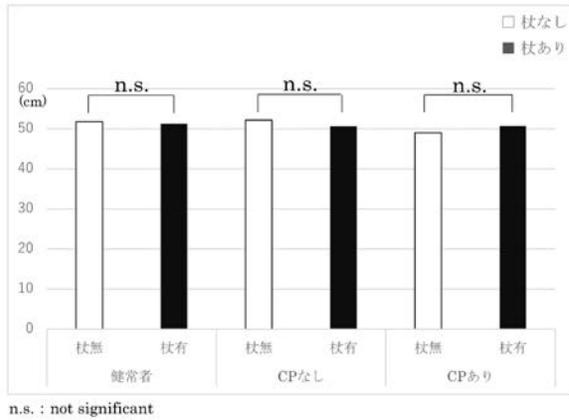
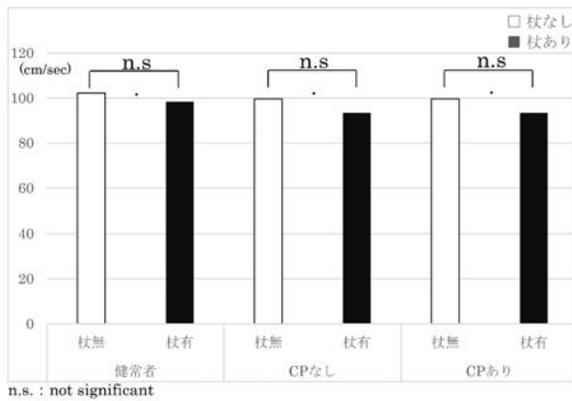


図2 杖を使用しない場合と杖を使用した場合の歩行検査（歩行速度）



## 考察

1年間に高齢者の30～60%が転倒を経験しているとされ、多く的高齢者にとって転倒は身近な問題である<sup>5)</sup>。転倒によって生じる代表的な疾患である大腿骨近位部骨折では、手術後に十分なりハビリテーションを行っても身体機能は骨折前のような状態には戻らず、日常生活が制限される<sup>6)</sup>。一方、転倒後に外傷がなくても転倒に対する恐怖感が増加することがADLの低下につながると考えられている<sup>7)</sup>。つまり、転倒を予防することは高齢者のADLを維持するためには必要不可欠である<sup>8)</sup>。これまでの研究により、筋力低下、視力低下、反応時間遅延など加齢に伴うさまざまな身体機能の低下により転倒リスクが高まることが知られてい

る。その中でもバランス能力の低下は転倒の主要なリスク要因である<sup>5)</sup>。

杖（T字杖）は、健常高齢者から要介護高齢者まで幅広く用いられている歩行補助具である。杖の歩行補助具の機能は、安定性の確保、支持性の確保、荷重や疼痛の軽減、歩行効率の改善などである<sup>9)</sup>。近年これらに加えて、杖を介して手掌と指腹部に“圧”と“ずれ”による体性感覚情報入力を加えることによって姿勢制御が安定する可能性が示されるようになった<sup>10)</sup>。老年症候群のリスクのスクリーニング方法として、歩行速度の測定が重要視されており、60歳以降に歩行速度が減少することや歩行速度の低下には、歩調よりも歩幅の減少が大きく関与していることが報告されている<sup>11,12)</sup>。そこで今回我々は、歩行に対する杖使用の効果を、歩行測定器を用いて、歩幅と歩行速度に注目して検討を加えたが、健常者、CPなし群、CPあり群のいずれにおいても有意な差を認めなかった。歩行の制御には歩行の遂行、フィードバック、サポートシステム等の協調が必要となることが知られている<sup>13,14)</sup>。歩行に際しては、まず前頭葉で立案し、歩行の円滑性を担う大脳基底核や小脳が関与し、脳幹部の歩行センサーで統合され脊髄に命令が下る。このフィードバック機構として機能するのは、体性感覚、平衡感覚、視覚等であり、これらは頭頂葉で統合されて前頭葉と協力することで歩行が遂行される。サポートシステムとしては、体幹および上下肢の筋骨格系、心臓血管系、呼吸器系が機能する。しかし近年、認知遂行機能が歩行能力に大きく寄与していることが判明した<sup>15)</sup>。適切に歩行するためには、認知機能系（注意力、空間識統合）、感情系（注意深さ等）が正確に機能する必要がある。つまり、歩行に際しては多種多様かつ複雑な情報が用いられており、杖を介して得られた情報の寄与度が低く、めまい患者においても改善に至らなかったと考えられる。今後、歩行検査における他のパラメーターを解析して、更なる検討を加える予定である。

## 文献

- 1) 平成29年版高齢社会白書（全体版）<http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/>

- w2017/html/zenbun/index.html 参照 2018-09-15
- 2) 平成 28 年国民基礎調査の概況 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/dl/16.pdf>, 参照 2018-09-15
  - 3) Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F, et al.: Risk factors for falls in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2010; 21: 658-668.
  - 4) 須藤元喜, 山城由華吏, 太田宣康, 他: シート式下肢荷重計ウォーク way MW1000 を用いた歩容と行動体力の関連性の検証. *日本生理人類学会誌* 2018; 23: 17-22.
  - 5) Rubenstein LZ: Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing* 2006; 35 Suppl 2: ii37-ii41.
  - 6) American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention: Guideline for the prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 664-672.
  - 7) Bertera EM, Bertera RL: Fear of falling and activity avoidance in a national sample of older adults in the United States. *Health Soc Work* 2008; 33: 54-62.
  - 8) 小栢進也: 【高齢者の姿勢と生活習慣病】高齢者のバランス能力低下と転倒. *地域リハ* 2017; 12: 203-214.
  - 9) 吉村茂和, 相馬正之: 【福祉機器の適用基準】歩行補装具の適用基準. *PT ジャーナル* 2000; 34: 457-467.
  - 10) Jeka JJ: Light touch contact as a balance aid. *Phys Ther* 1997; 77: 476-487.
  - 11) Murray MP, et al. Walking patterns in healthy old men. *J Gerontol*, 24(2): 169-178, 1969
  - 12) 金子公宥. 高齢者の歩行運動. *Jpn J Sports Sci*, 10; 729-733, 1991
  - 13) Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, et al.: Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol* 2007; 6: 63-74.
  - 14) Jahn K, Zwergal A, Schniepp R: Gait disturbances in old age: classification, diagnosis, and treatment from a neurological perspective. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 306-315; quiz 316.
  - 15) 大熊泰之: 【特集・多様化する高齢者のめまい】高齢者の歩行機能とQOL. *MB ENT* 2015; 176: 70-76.

# 冷却顔面神経麻痺モデルにおける IGF-1 の鼓室内投与の検討

木村拓也、上甲智規、寺岡正人、山田啓之、羽藤直人

愛媛大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

## はじめに

現在、末梢性顔面神経麻痺の標準治療は、ステロイドと抗ウイルス薬の全身投与である。高度麻痺の症例には、追加治療として、顔面神経減荷術がされているが、発症から2週間以内の施行が望ましいこと、手術難度が高いこと、エビデンスが不十分であることから、普遍化されていない。当科の過去の報告において、神経栄養因子 bFGF を顔面神経減荷術後に投与することにより、良好な神経再生促進が認められており、現在、臨床研究を進めている段階である。IGF-1 (Insulin-like growth factor 1) は、成長ホルモンの刺激により肝臓で産生される成長因子であり、末梢神経の再生促進効果があることが報告されている。本研究では、冷却顔面神経麻痺モデルにゼラチンハイドロゲルにより徐放化させた IGF-1 を投与し、神経再生促進効果の検討を行った。

## 方法

実験には、生後8～10週齢の雌ハートレイ系モルモットを用いた。全身麻酔後、左耳介後部を皮膚切開し骨包を除去し、鼓室を開放した。顔面神経管は温存して顔面神経は露出することなく、病理組織迅速凍結スプレーを用いて側頭骨内顔面神経垂直部を5秒間冷却し、顔面神経を障害した。冷却後に、蒸留水または、IGF-1 400 $\mu$ g を含浸させたゼラチンハイドロゲルを鼓室内、顔面神経垂直部に留置して、それぞれをコントロール群、IGF-1 群とした。評価項目は顔面神経麻痺の肉眼的評価、電気生理学的評価とした。肉眼的評価は、

冷却処置後1週ごとにモルモットの表情筋運動を眼輪、鼻翼、口角においてそれぞれ2点満点、合計6点満点の顔面神経麻痺スコアとして評価した。電気生理学的評価は、冷却処置後10週目に側頭骨外顔面神経の10mm離れた2点を刺激して、神経伝達速度を求めた。

## 結果

### 1. 顔面神経の肉眼的評価 (図1)

IGF-1 群では、冷却処置後3週目より、コントロール群に比して有意に顔面神経麻痺スコアが改善しており、冷却後10週においても、IGF-1 群の  $5.0 \pm 0.22$ 、コントロール群  $3.71 \pm 0.18$  と有意な改善を認めていた。

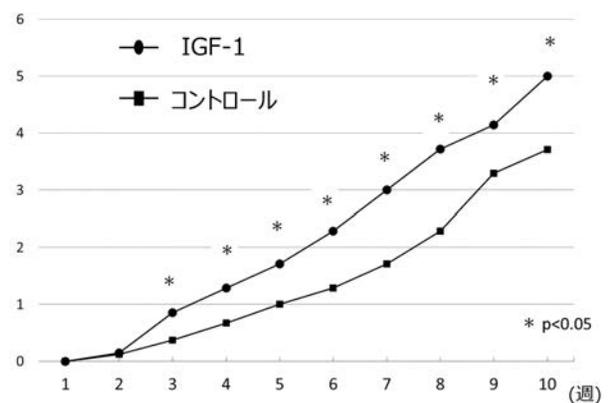


図1. 顔面神経麻痺スコア

## 2. 電気生理学的評価 (図 2)

神経伝達速度は、IGF-1 群では  $34.0 \pm 5.7$  m/sec、コントロール群では  $11.5$  m/sec  $\pm 1.4$  であり、IGF-1 群で有意な改善を認めていた。

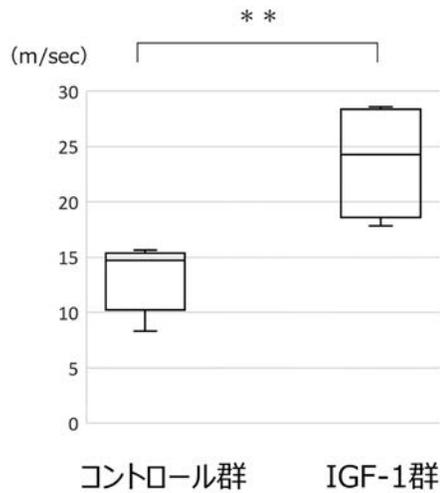


図 2. 神経伝達速度

### 考察

#### 顔面神経管への移行経路について

鼓室内投与をされた薬物は、内耳には正円窓、蝸牛窓を介して移行するとされているが、顔面神経管内への移行経路の詳細は不明である。顔面神経管には骨欠損や微小裂隙があり、側頭骨病理では、50～70%程度認めたと報告されている<sup>1)</sup>。鼓室内投与された IGF-1 は、これらを介して顔面神経管内へと移行したものと考えられる。他の顔面

神経管への移行経路としては、内耳に拡散後、脳脊髄液、内耳道を介するルートが考えられる<sup>2)</sup>。

#### IGF-1 の作用機序について

IGF-1 はシュワン細胞の分裂・分化・細胞付着を促進する効果があることが分かっている<sup>3)</sup>。末梢神経における IGF-1 の神経再生促進効果は、坐骨神経や脛骨神経の切断、挫滅モデルにおいて報告されており、局所投与によって有意な神経再生促進効果が示されている<sup>4,5)</sup>。本実験においても、IGF-1 投与群は運動機能および、神経伝達速度に有意な差を認めており、顔面神経麻痺においても神経再生促進効果が発揮されたものと考えられる。

### 文献

- 1) Moreano EH, Paparella MM, Zelterman D, Goycoolea MV. Laryngoscope. 1994; 104: 741-6
- 2) Salt A, Hirose K. Hearing Research. 2018; 362: 25-37
- 3) Cheng Hsin-lin, Randolph Ann, Yee Doug, Tennekoon Gihan, Feldman Eva L. Journal of Neurochemistry. 1996; 66: 525-528
- 4) Rahim Mohammadi, Zaman Esmaeil-Sani, Keyvan Amini. Injury. 2013; 44: 1295-1301
- 5) Peter Apel, Jian Jun, Michael Callahan, Casey N. Northam. Muscle Nerve. 2010; 44: 335-341

# 顔面神経麻痺症例の脳機能解析 ～ functional MRI を用いて～

平塚宗久<sup>1)</sup>、喜瀬乗基<sup>2)</sup>、喜友名朝則<sup>2)</sup>、鈴木幹男<sup>2)</sup>

1) 浦添総合病院耳鼻咽喉科

2) 琉球大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座

機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) は神経活動の亢進によって生じる血中酸素濃度の変化を MR で検出し画像化する撮像法で、神経活動に伴う脳賦活部位を描出することが可能である。今回我々は fMRI を用いて健常人と顔面神経麻痺症例における脳活動について評価した。対象は、顔面神経麻痺のない健常群 14 例と、顔面神経麻痺の急性期群 (発症 1 カ月以内) 14 例とした。顔面神経麻痺は全

例末梢性顔面神経麻痺 (ベル麻痺、ハント症候群、無疱疹性帯状疱疹) であった。患側は全例左であった。タスクは視覚的に、「イー」と左右の口角挙上を行うように呈示した。実験デザインは Sparse sampling 法、解析は SPM8 を用いた。これらで得られた結果を、若干の文献的考察を含めて報告する。

# 伝音難聴が内耳に及ぼす影響について

栗岡 隆臣、茂木 沙千代、山下 拓

北里大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

## はじめに

内耳は聴覚及び平衡覚を司る器官であり、内部には多彩な細胞が整列している。外耳・中耳を経由して内耳に到達した音振動は、内耳の有毛細胞において電気信号に変換され、らせん神経節細胞を経由して聴覚中枢に伝達される。内耳障害では、蝸牛有毛細胞が消失することはよく知られているが、他にも蝸牛神経やシナプス、聴覚中枢まで障害が及ぶ。内耳障害の原因には、感染、耳毒性薬物、強大音響、加齢などがあり、直接的な内耳障害 (Primary degeneration) と、内耳への入力低下や神経活動の低下による二次性の内耳障害 (Secondary degeneration) に区別される。Secondary degeneration では、有毛細胞消失後に内耳の神経活動が低下し、中枢への入力が低下すると徐々に蝸牛神経の退化が観察されると報告されている<sup>1)</sup>。一方、伝音難聴でも末梢から中枢への入力低下と内耳における神経活動の低下を来すことから、内耳の Secondary degeneration が引き起こされる可能性があるが、詳細は不明である。そこで今回我々は、伝音難聴による末梢からの入力低下と神経活動の低下が内耳に及ぼす影響を解明することを目的に、伝音難聴後の内耳機能及び形態変化について検討を行った。

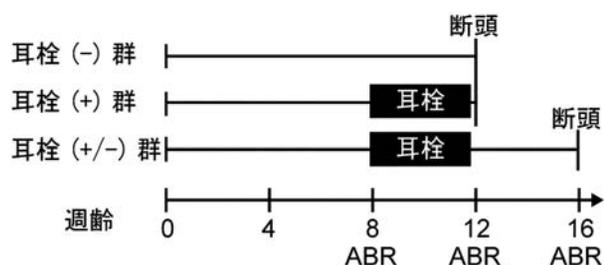
## 方法

### 1) 実験動物

実験には C57BL/6J (雄、8 週齢) を使用し、耳栓 (-)、耳栓 (+)、耳栓 (+/-) の 3 つの群に分けて検討を行った (図 1)。伝音難聴の作成には、両耳に耳栓 (印象材) を 1 ヶ月間充填した。実験動物は動物実験に関しては、北里大学の動物実験の

保護および管理に関する規定に従い、北里大学医学部動物実験施設の承認のもとに行われた。

図 1 実験スケジュール



### 2) 聴性脳幹反応

ミダゾラム、ベドルフェール、ドミトールの混合麻酔を腹腔内投与して、聴力閾値を聴性脳幹反応 (Auditory Brainstem Response: ABR) により測定した。ABR の刺激音には、4, 8, 16 および 32 kHz の周波数のトーンバースト音を用い、刺激音圧は 80 dB sound pressure level (SPL) から 5 dB ステップで減少させ、ABR 波形が観測されなくなるまで記録した。

### 3) 有毛細胞・シナプスの評価

4% パラホルムアルデヒドで経心灌流を行った後に両側の蝸牛を摘出した。Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) を用いて 16 時間脱灰しコルチ器を摘出した。0.3% Triton X-100 と 5% ヤギ血清に浸し、1 次抗体には Myosin7a 抗体 (1:200, Proteus Biosciences)、CtBP2 抗体 (1:500, BD Transduction)、GluA2 抗体 (1:1000, Millipore) を使用した。2 次抗体 (Alexa Fluor, Invitrogen, Eugene, OR, USA) と反応させた後、共焦点レーザー顕微鏡 (Zeiss) を用いて観察し、各周波数領域での有毛細胞生存率とシナプス数を算出した。

#### 4) らせん神経節細胞の評価

蝸牛を EDTA とグルタルアルデヒドで処理後に Epon で包埋し、厚さ  $1 \mu\text{m}$  の切片を作成した。作成した切片は、トルイジンブルーで染色を行い、観察には光学顕微鏡 (BX53: Olympus) を使用した。評価には、 $10,000 \mu\text{m}^2$  あたりの神経細胞密度と神経サイズを計測した。

#### 5) 蝸牛神経髄鞘の評価

蝸牛を EDTA とグルタルアルデヒドで処理後に Epon で包埋し、厚さ  $80 \text{nm}$  の切片を作成した。作成した切片は、uranyl acetate と lead citrate で染色を行い、観察には H-7650 (Hitachi, Tokyo, Japan) を使用した。

### 結果

#### 1) ABR

耳栓挿入耳は未挿入耳と比較して、いずれの周波数でも有意な聴力閾値の上昇を認めた (図 2A)。続いて、耳栓 (-) 群、耳栓 (+) 群、耳栓 (+/-) 群の聴力閾値をそれぞれ測定したところ、いずれの周波数でも 3 群間で有意差は認めず、伝音難聴後に聴力閾値は変化しないことを確認した (図 2B)。しかし、耳栓 (+) 群の ABR I 波の振幅は耳栓 (-) 群と比較して、いずれの周波数でも有意に低下していた (図 2C)。さらに耳栓を解除して 1 ヶ月経過した耳栓 (+/-) 群では、振幅は回復を示した。ABR I 波の潜時も同様に、耳栓 (+) 群では有意に延長しており、耳栓 (+/-) 群で回復傾向を認めた (図 2D)。ABR I 波の振幅は蝸牛神経の機能を、神経伝導速度は蝸牛神経の太さ、シナプス機能、神経髄鞘化を反映すると報告されていることから、耳栓後にはシナプス機能低下および神経脱髄等により蝸牛神経機能が低下することが示唆された。

#### 2) 有毛細胞

蝸牛コルチ器を Myosin7a で免疫染色し、有毛細胞数について検討した。いずれの 3 群においても 3 列の外有毛細胞と 1 列の内有毛細胞が正常に配列されており、有意な有毛細胞死は観察されなかった (図 3)。

図 2 ABR 結果

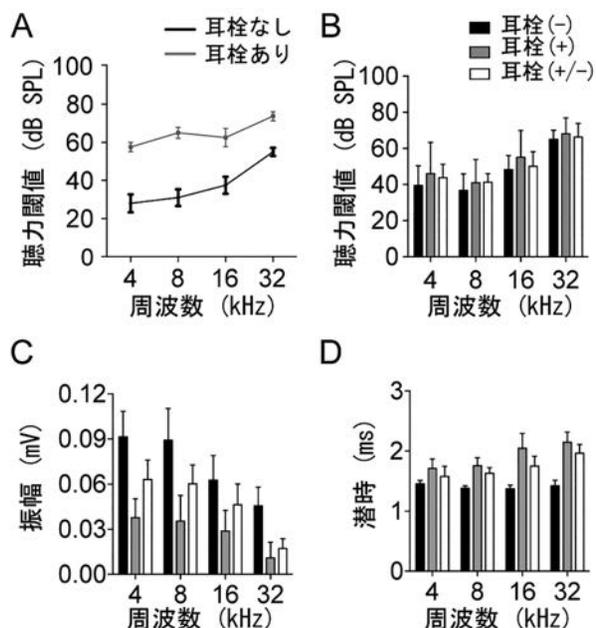
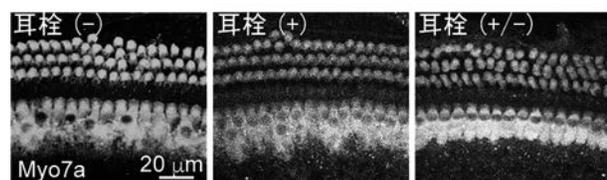


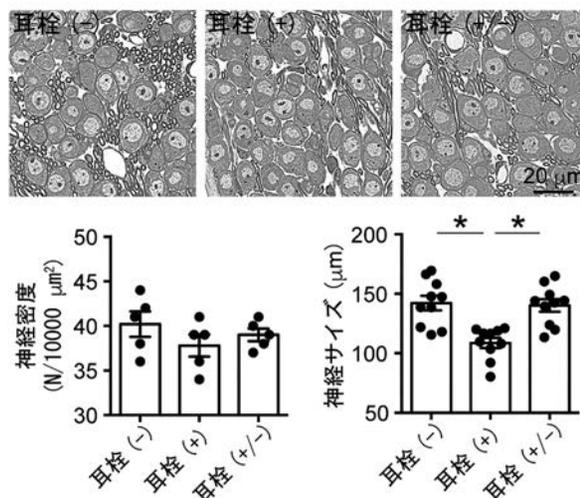
図 3 有毛細胞評価



#### 3) らせん神経節細胞

内耳蝸牛の cross-section を用いてらせん神経節細胞について検討した。いずれの群でもらせん神経節細胞の生存が確認でき、3 群間において神経密度に有意差を認めなかった。神経サイズは耳栓 (+) 群で有意に小さく、耳栓 (+/-) 群で回復を示した (図 4)。

図 4 らせん神経節評価



#### 4) 蝸牛神経髄鞘

内耳蝸牛の cross-section を電子顕微鏡で観察し、蝸牛骨らせん板における蝸牛神経と髄鞘について検討した。神経径は耳栓(+)群で有意に小さく、耳栓(+/-)群で回復を示した(図5)。髄鞘化の指標であるG-ratioでは、耳栓(+)群で有意に増加しており、特に太い神経で脱髄所見が著明であった。

#### 5) シナプス

伝音難聴が内毛細胞と蝸牛神経接合部のシナプスに及ぼす影響について検討するため、コルチ器の免疫染色(CtBP2, GluA2)を施行し、シナプスマーカー数を計測した。シナプスマーカー数は耳栓(+)群の16, 32 kHz領域で有意に減少し、耳栓(+/-)群で回復を示した(図6)。

図5 蝸牛神経髄鞘評価

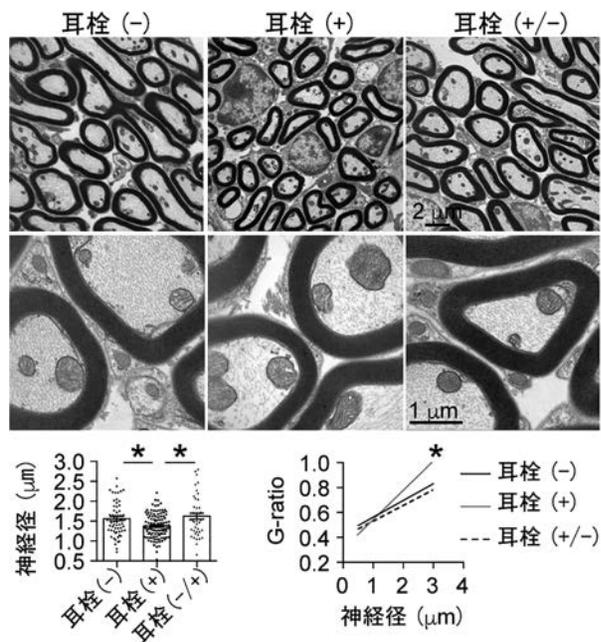
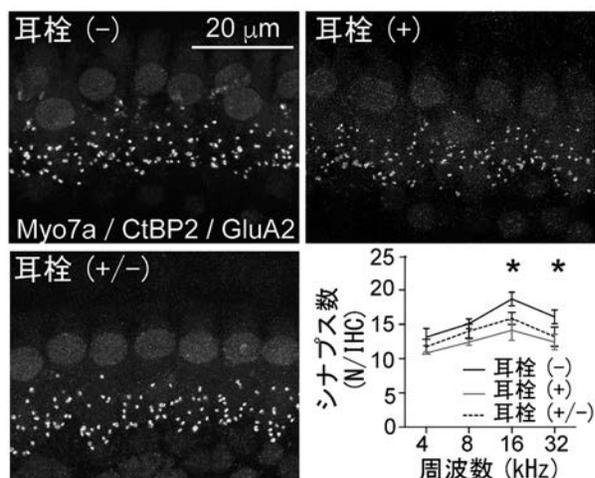


図6 シナプスマーカー発現



#### 考察

小児では3歳までに約80%が中耳炎に少なくとも1回は罹患し、治療が必要となることから、中耳炎は common disease の1つである<sup>2)</sup>。中には、中耳炎が難治性で難聴が遷延することにより聴力障害が残存し、言語発達や学習などにも支障をきたすことが報告されている<sup>3)</sup>。成人においても伝音難聴によって骨導閾値の緩徐な低下が報告されており、反復する中耳の炎症や細菌感染等が内耳へ波及し聴覚障害をきたすことが一因として考えられている<sup>4)</sup>。今回我々は耳栓による伝音難聴モデルにおいて、有毛細胞と蝸牛神経のシナプス、蝸牛神経及び蝸牛神経髄鞘の障害を認め、内耳機能が低下することを明らかにした。また、伝音難聴の解消によって障害の回復を認めたことから、詳細な機序は未だ不明ではあるが、難聴そのものによる神経活動の低下によって内耳機能が低下すると考えられる。臨床における伝音難聴においても、徐々に内耳や中枢の機能が低下する懸念があることから、早期に外科的治療や補聴器装用で神経活動を維持することが重要である。

#### まとめ

伝音難聴では聴力閾値や有毛細胞・神経の生存には影響を及ぼさないが、ABR I波の振幅低下や潜時延長を来し、蝸牛神経の機能と神経伝導速度が低下した。組織学的には蝸牛神経の狭小化、神経脱髄と蝸牛神経のシナプス障害を認め、伝音難聴解消1ヶ月後には回復傾向を示したことから、神経活動(聴力)に依存して制御されている可能性が示唆された。

#### 文献

- 1) Kurioka T, Lee MY, Heeringa AN, Beyer LA, Swiderski DL, Kanicki AC, et al. Selective hair cell ablation and noise exposure lead to different patterns of changes in the cochlea and the cochlear nucleus. *Neuroscience*. 2016;332:242-257.
- 2) Pennie RA. Prospective study of antibiotic prescribing for children. *Can Fam Physician*. 1998;44:1850-56.

- 3) Deggouij N, Castelein S, Grégoire A, Laroche H, De Graeuwe C, de Toeuf C, et al. Functional consequences of chronic ENT inflammation on the development of hearing and communicative abilities. *BENT*. 2012;19:105-15.
- 4) Joglekar S, Morita N, Cureoglu S, Schachern PA, Deroee AF, Tsuprun V, et al. Cochlear pathology in human temporal bones with otitis media. *Acta Otolaryngol*. 2010; 130: 472-6.

# 慢性炎症の原因除去と免疫若返りによる老人性難聴予防

岩井 大<sup>1)</sup>、Bui Van Dan<sup>1)</sup>、三谷 彰俊<sup>1)</sup>、尹 泰貴<sup>1)</sup>、鈴木 健介<sup>1)</sup>、  
澤田 俊輔<sup>1)</sup>、小林 良樹<sup>1)</sup>、神田 晃<sup>1)</sup>、稲葉 宗夫<sup>2)</sup>

- 1) 関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
- 2) 関西医科大学 第1内科

## はじめに

人口高齢化が進み抗加齢研究は一層重要性を増しているが、ヒトの臨床的研究の前には倫理的な問題と、何（十）年も観察を要するという時間的な問題が横たわる。老人性難聴においても研究の発展は遅く、有効な予防法・治療法はいまだ確立していない。

老人性難聴の原因・誘因についての一卵性双生児での研究では、遺伝とともに環境要因が重視され<sup>1,2)</sup>、その環境要因として、騒音暴露、運動不足、カロリー多量摂取、酸化ストレス、自己免疫疾患や慢性炎症による全身免疫障害があげられている<sup>3)</sup>。全身免疫障害と中枢・蝸牛機能障害に目を向けた場合、マウスにおいて胸腺摘出は記憶障害を起し<sup>4)</sup>、臨床でも、アルツハイマー病が、急性・慢性全身炎症の増強に伴い進行し、免疫障害と中枢認知機能障害との関連性が指摘されている<sup>5)</sup>。Verschuurら<sup>6)</sup>は、全身免疫機構障害としての加齢性慢性炎症 (inflammaging) と感音難聴との関連を調べたところ、75歳以上の高齢者において、白血球数やCRP・TNF $\alpha$ が高いほど老人性難聴が進んでいた。免疫と寿命については、免疫学的に不潔な環境で飼育された動物は、病原微生物による免疫機能疲弊・障害が生じ、清潔な環境下（実験施設）で飼育された動物に比し加齢が進行し、一般に寿命が短いとされている<sup>7)</sup>。

そこで今回、加齢における蝸牛機能と免疫機能との関連性を、マウスを用いて、以下3つの視点から検討した。

1. 免疫学的に清潔な環境での飼育は病原微生物による inflammaging を回避させ、老人性難聴が予防できるか。
2. 若年マウスからのリンパ球を接種して免疫若返りを図ると、老人性難聴が予防できるか。また、リンパ球のどの分画が難聴を予防するか。
3. 胎児マウスからの胸腺の移植で免疫若返りを図ると老人性難聴が予防できるか。

## 材料と方法

老人性難聴モデルマウスとして早期老化・早期老人性難聴モデルマウスである SAMPI (Senescence-Accelerated Mouse P1) を用いた。このマウスではヒトと同じく加齢に伴い胸腺（骨髄からの幼弱 T リンパ球を成熟 T リンパ球に育てる）の萎縮と T リンパ球機能低下（加齢性細胞免疫機能障害）が生じる。難聴として高音を含めた広い音域で閾値の悪化を示す。この難聴に匹敵する蝸牛病変は、有毛細胞・血管条・螺旋神経節 (SG) であり、加齢とともにこれらが同時に萎縮するとされる。

1. このマウスを清潔環境 (specific pathogen-free, SPF) と開放 (不潔) 環境 (conventional, CV) との違った環境下で飼育し、8ヶ月齢の時点で ABR、および、SG 細胞密度を計測した。ABR では、SG に相当する第1波を計測した。また、T 細胞刺激物質である Phytohemagglutinin (PHA) と Concanavalin-A (ConA) を用いた T 細胞増殖能 (Mitogen Response) を検索した。

2-1. SAMPI は5か月齢ごろから難聴を示すため、ホストの4および5.5ヶ月齢において、2ヶ

月齢 SAMP1 ドナーからの脾リンパ球、あるいは、10ヶ月齢 SAMP1 ドナーの脾リンパ球を静脈接種し、ホストの8か月齢で ABR を計測した。

2-2. SAMP1 ホストの4および6ヶ月齢において、2ヶ月齢 SAMP1 ドナーからの脾リンパ球や、この中の T リンパ球、CD4<sup>+</sup>T リンパ球、CD 8<sup>+</sup>T リンパ球、また、B リンパ球、生食を各々静脈接種し、ホストの8か月齢で ABR を計測した。細胞の分離においては、sheep a rat IgG でコーティングしたビーズ (Dynabeads、DynaL Biotech ASA、Norway) と各種抗体 (抗 CD4、抗 CD8、抗 CD45、抗 CD11 b、抗 Gr-1、抗 TER-199) を用いた negative selection 法を行った。

3. SAMP1 (2ヶ月齢) の左腎被膜下に、SAMP1 胎児からの胸腺1葉を移植した。ホストの8か月齢においてコントロール群との間で、T リンパ球増殖能・ABR・SG 細胞密度を比較した。

## 結果

1.SPF 飼育下のマウスでは CV 飼育下マウスに比し、T リンパ球機能は維持され、聴覚機能障害や SG 萎縮の進行も遅延していた。

2-1.10ヶ月齢 SAMP1 の脾リンパ球を接種された SAMP1 では、生食接種された同月齢のコントロール群と同様の難聴進行を認めた。一方、2ヶ月齢 SAMP1 の脾リンパ球を接種された群では聴覚機能障害が有意に軽度であった。

2-2.8ヶ月齢マウスにおいて、CD4<sup>+</sup>T リンパ球やこれを含むリンパ球分画 (脾リンパ球、T リンパ球) では難聴の進行が有意に遅延していた。一方、CD 8<sup>+</sup>T リンパ球、B リンパ球、生食の接種群では難聴が進んでいた。

3. 胸腺移植された SAMP1 において、移植片は正着していた (図 1)。また、リンパ球機能障害や蝸牛機能障害の進行が抑制され、SG 細胞密度も有意に維持された。

## 考察

今回の研究では、清潔環境での飼育・リンパ球接種・胸腺移植を用いて全身免疫機能、特に細胞性 (T リンパ球性) 免疫機能を変化させ、進行性感音難聴 (老人性難聴) を観察した。結果とし

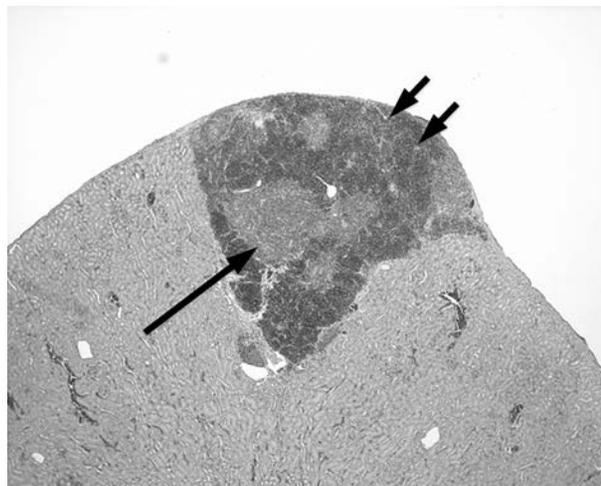


図1. 腎被膜下の胸腺移植片  
皮質 (長矢印) と髄質 (短矢印) を構築する正常構造を示す。

て、T リンパ球機能の維持や免疫若返りにより、加齢性蝸牛障害の進行を遅延できることが明らかとなった。したがって、進行性感音難聴疾患の中に、蝸牛異常のみでなく全身免疫異常に起因する機序の存在する可能性を考える<sup>11)</sup>。また、免疫機能維持や免疫若返りは、蝸牛の機能障害・萎縮の阻止因子であることが明らかとなった。免疫機能が十分に強い状態では、細菌感染や炎症は排除され、組織修復も速やかになされるが、免疫老化個体では炎症性因子や老廃物は処理されずに蓄積し、inflammaging が遷延化する。炎症細胞は活性化酵素を刺激・誘導し<sup>8-10)</sup>、組織の修復不良や萎縮が進行する<sup>3)</sup>。

臨床応用を考えた場合、慢性感染・感染性免疫疲弊 (結核や誤嚥など) の回避や、口内を含めた身体・生活環境の清潔保持が、難聴、ひいては老化を阻止するために役立つと思われる。また、ヒトの胸腺は18歳ごろから退縮し始めるので、それまでに採取した T リンパ球を保存し、加齢徴候の現れる前に移入すれば、抗加齢作用を発揮するかもしれない。人口高齢化の中にあって、免疫老化の防止による抗加齢対策は今後一層重要になると考える。

## 謝辞

一連の研究には、文部科学省研究ブランディング事業、科研費基盤研究 (25462655, 16K11202、19K09920)、関西医科大学同窓会「塩崎安子賞」・

「加多乃賞」、関西医科大学耳鼻咽喉科研究助成会等の各助成を受けた。

### 文献

- 1) Christensen K, Frederiksen H, Hoffman HJ. Genetic and environmental influences on self-reported reduced hearing in the old and oldest old. *J Am Geriatr Soc* 49, 1512-1517, 2001.
- 2) Karlsson KK, Harris JR, Svartengren M. Description and primary results from an audiometric study of male twins. *Ear Hear* 18, 114-120, 1997.
- 3) Tu NC, Friedman RA: Age-related hearing loss: Unraveling the pieces. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 3, 68-72, 2018.
- 4) Song C. The effect of thymectomy and IL-1 on memory: implications for the relationship between immunity and depression. *Brain Behav Immun* 16, 557-568. 2002.
- 5) McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Neuroimmune mechanisms in Alzheimer disease pathogenesis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 8, 149-158, 1994
- 6) Verschuur C, Agyemang-Prempeh A, Newman TA. Inflammation is associated with a worsening of presbycusis: evidence from the MRC national study of hearing. *Int J Audiol* 53, 469-475, 2014.
- 7) Hosono M, Hanada K, Toichi E, et.al. Immune abnormality in relation to nonimmune diseases in SAM mice. *Exp Gerontol* 32, 181-195, 1997.
- 8) Casciaro M, Di Salvo E, Pace E, et.al. Chlorinative stress in age-related diseases: a literature review. *Immun Ageing* 14, 21. 2017. doi: 10.1186/s12979-017-0104-5.
- 9) Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69 Suppl 1, S4-9. 2014.
- 10) Watson N, Ding B, Zhu X, Frisina RD. Chronic inflammation - inflammaging - in the ageing cochlea: A novel target for future presbycusis therapy. *Ageing Res Rev* 40, 142-148. 2017.
- 11) 岩井 大. 全身免疫機能改変による進行性蝸牛障害の予防と治療. マウスモデルによる検討. *耳鼻望* 61,12,23,2018.

# アスタキサンチンナノ製剤による 有毛細胞保護効果についての検討

小林由貴、菅原一真、竹本洋介、山下裕司

山口大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科

## はじめに

近年、内耳感覚細胞障害に活性酸素種が関与していることが明らかにされつつある。音響障害や、アミノ配糖体などによる内耳障害がフリーラジカルスカベンジャーにより軽減されることも明らかになっており、抗酸化作用を持つアスタキサンチンが感覚細胞障害抑制作用を示すことが報告されている。我々は過去にゼブラフィッシュを用いた薬剤スクリーニング実験を通じてアスタキサンチンナノ製剤が有毛細胞保護効果を有することを報告した。

今回我々は、本製剤の哺乳動物への有毛細胞保護効果について検討を行ったので報告する。

## 対象と方法

(1)4-6 週齢の CBNA/N マウス (雄) を使用した。無菌操作にて卵形嚢を摘出しネオマイシン (2 mM) を加え卵形嚢器官培養を行った。また、ネオマイシン (2 mM)、アスタキサンチンナノ製剤 (100  $\mu$  M) を加え 24 時間培養を行った。培養終了後、組織は 4%パラ

ホルムアルデヒドで固定、抗 Calmodulin 抗体を用いた免疫組織化学で有毛細胞を同定した。

(2)4 週齢以降のプライエル反射良好な白色モルモット (Hartley、雄) を使用した。両側中耳骨胞を開放し、一方に 1% ヒアルロン酸 10 mg/ml、アスタキサンチンナノ製剤 (含有量 0.76 wt%)、他方にヒアルロン酸のみを正円窓膜 (以下:RWM) 上に留置した。ABR を用いて、音響負荷前後の閾値変化を測定し、蝸牛組織を摘出して有毛細胞残存数をカウントした。

## 結果

(1) ネオマイシンのみを投与し卵形嚢培養を行った群では有毛細胞密度の減少が見られたが、100  $\mu$  M のアスタキサンチンナノ製剤を同時に投与した群で有毛細胞密度の減少が抑制された (図 1)。

ABR 検査を用いて音響負荷前後での聴力力閾値の変化を測定したところ、コントロール群と比較して、アスタキサンチン投与群では 16kHz で閾値の上昇が抑えられる傾向が見られた (図 2)。

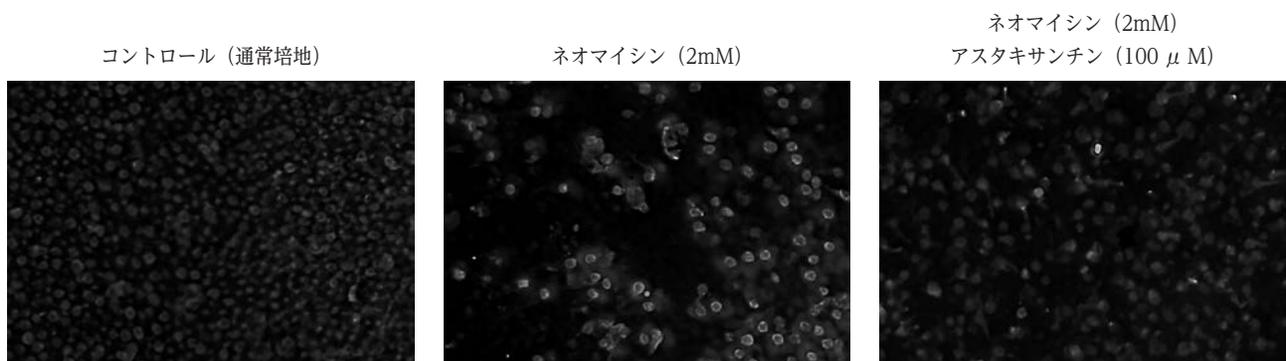


図 1  
ネオマイシンのみを投与し卵形嚢培養を行った群では有毛細胞密度の減少が見られたが、100  $\mu$  M のアスタキサンチンナノ製剤を同時に投与した群で有毛細胞密度の減少が抑制された。

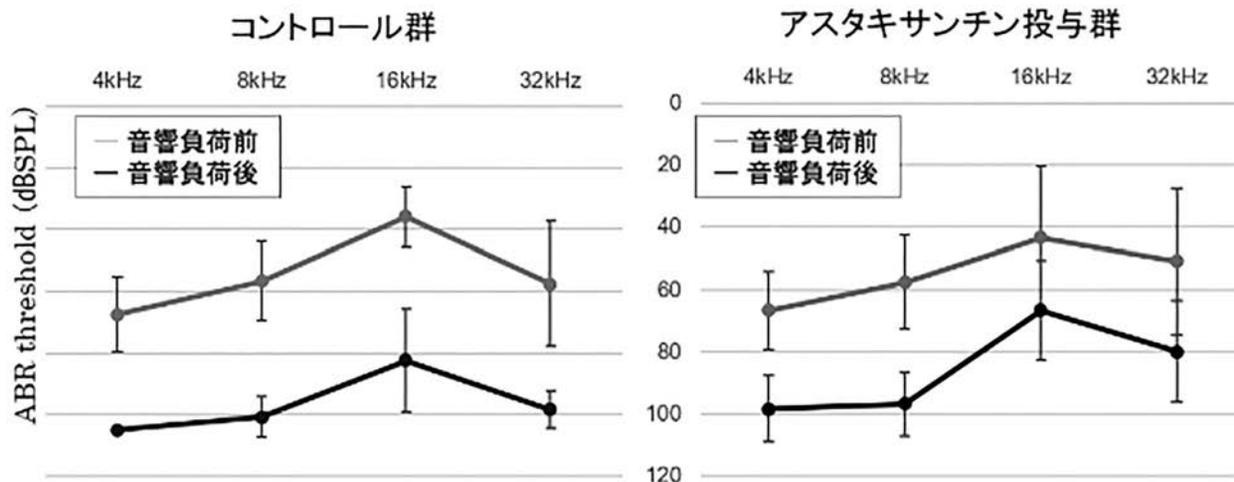


図2 ABR検査を用いて音響負荷前後での聴力閾値の変化を測定した。コントロール群と比較して、アスタキサンチン投与群では16kHzで閾値の上昇が抑えられる傾向が見られた。

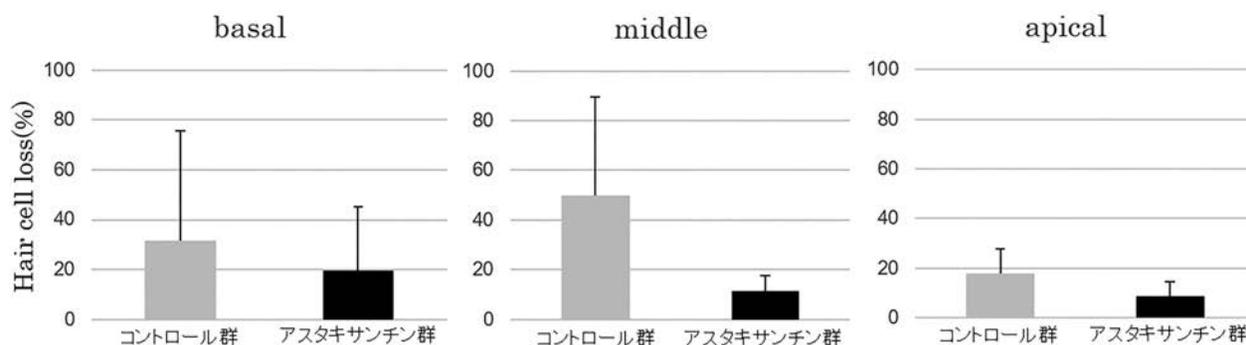


図3 外有毛細胞を蛍光顕微鏡下に観察した。すべての層でコントロール群と比較してアスタキサンチン投与群で有毛細胞減少率が抑制される傾向があり、特に蝸牛中間層で最も有毛細胞の減少が抑えられる傾向が見られた。

投与後7日目に蝸牛組織を摘出し外有毛細胞を蛍光顕微鏡下に観察した。最も密度が少ない箇所で評価を行ったところすべての層でコントロール群と比較してアスタキサンチン投与群で有毛細胞減少率が抑制される傾向が見られ、蝸牛中間層で最も両群間で差が大きかった(図3)。

### 考察

ネオマイシンなどのアミノ配糖体は、活性酸素種、ストレスキナーゼの活性化を起こし有毛細胞障害を引き起こすとされている<sup>1)</sup>。アスタキサンチン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過酸化脂質の生成を抑える抗酸化作用を有しており<sup>2)</sup>、今回の卵形嚢培養の結果から、アスタキサンチンの投与によりネオマイシンによる内耳障害作用が抑制されたと考えられた。

内耳への投与に関しては、血液内耳関門が存在することや、血流量も少なく薬物が到達しにくいこと<sup>3)</sup>などから薬剤透過性が問題となるが、過去の検討ではPLGA(乳酸グリコール酸共重合体)ナノ粒子は正円窓膜を通過することが明らかになっており<sup>4)</sup>今回使用したアスタキサンチンナノ製剤の剤型は薬剤透過性の点で正円窓を介した局所投与に適していると考えられる。さらに薬剤の効果をj得るためには、鼓室内での滞留性、薬剤の徐放効果が必要となる<sup>3)</sup>。今回の検討では滞留性、徐放性の向上を試みるためヒアルロン酸の併用を行った<sup>5)</sup>が、今後も投与形態を検討する必要がある。

### まとめ

アスタキサンチンナノ製剤による内耳有毛細胞保護効果について検討した。アスタキサンチンが哺乳動物

の卵形嚢においても有毛細胞障害を抑制することが示唆された。内耳への安定した薬剤移行について臨床応用も考慮し、より効果的な投与方法を検討する。

#### 文献

- 1) M. E. Huth, et al. Mechanisms of Aminoglycoside Ototoxicity and Targets of Hair Cell Protection, International Journal of Otolaryngology Volume 2011,
- 2) Suhuan Mei, et al, Studies on Protection of Astaxanthin from Oxidative Damage Induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in RAW264.7 Cells Based on 1H NMR Metabolomics, J. Agric. Food Chem., Just Accepted Manuscript • DOI: 10.1021/acs.jafc.9b04587 •

Publication Date (Web): 11 Nov 2019  
Downloaded from pubs.acs.org on November 14, 2019

- 3) 中川隆之, 内耳 DDS を用いた IGF1 投与による突発性難聴治療, Otl Jpn 21 (2):172-178, 2011
- 4) Liping Zhang, et al. Understanding the translocation mechanism of PLGA nanoparticles across round window membrane into the inner ear : a guideline for inner ear drug delivery based on nanomedicine, International Journal of Nanomedicine 2018:13 479-492
- 5) Seiji B. et al. Hyaluronic Acid Enhances Gene Delivery into the Cochlea, HUMAN GENE THERAPY 23:302-310 (March 2012)

# 蝸牛ギャップ結合を指標とした加齢性難聴の初期病態解析

田島勝利、檀崎 敬子、池田勝久、神谷和作

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学講座

## 背景

加齢性難聴は、高音部を中心とした進行性・両側性の難聴であり、非可逆性の病態である。現在、根本的な治療法は確立されておらず、補聴器での対応などが中心となっている。また、難聴は認知症の危険因子であると指摘されており、加齢性難聴は高齢化社会において増え続ける重要な疾患の1つと言える<sup>1)</sup>。これまで、加齢性難聴の病態の解明が行われてきており、外有毛細胞の脱落や血管条の萎縮などが原因として指摘されている<sup>2)</sup>。しかし、初期の聴力低下時にはこれらの病態は見られず、加齢性難聴の発症に関わる病態変化は未だ不明である。

## 目的

我々は、加齢性難聴の初期の病態変化として、遺伝性難聴で最も頻度の高い *GJB2* 変異型難聴の発症要因の一つとして当グループで発見された蝸牛ギャップ結合プラークの破綻 (Kamiya et al. *J Clin Invest.* 2014) が関与しているという仮説を立て、加齢性難聴における初期の病態解明を行った。

## 方法

対象として C57BL/6J 系の近交系マウスを使用した。加齢性難聴のモデルとして知られる C57BL/6J 系は 13 週齢頃まで正常聴力を保ち、約 30 週齢から高音域を中心とした難聴が確認されている。難聴をきたす時期を同定するため、20 週齢から経時的な ABR 測定により聴力をモニタリングし、初期の病態変化を解析する適切な時期を検討した。

次に内耳の支持細胞における蝸牛ギャップ結合プラークの形態を、共焦点顕微鏡を用いて観察した。複数の隣接細胞間におけるギャップ結合プラークの最大径の平均値を算出し、若齢マウスと老齢マウスの間で比較解析を行った。同時に、外有毛細胞の脱落を計測した。

さらに蝸牛組織のタンパクを抽出し、ウエスタンブロット法によりコネキシン 26 とコネキシン 30 に関して、若齢マウスと老齢マウスの間におけるタンパク質の量的差の有無を解析した。

## 結果

経時的な聴力モニタリングの結果、20kHz と 40kHz において、32 週齢前後から急激な聴力の悪化を認めた。この結果から 32 週齢前後において初期の聴力低下に関わる病態変化を解析した。

内耳の支持細胞における蝸牛ギャップ結合プラークの形態は、若齢マウスが直線状の平板構造を呈するのに対し、老齢マウスではギャップ結合プラークの劇的な崩壊を認めた。隣接細胞間における最長ギャップ結合プラークの平均値は、有意差をもって老齢マウスで短縮を認めた (図 1)。また、外有毛細胞の脱落に関しては、両者において有意差を認めなかった。

ウエスタンブロット法の結果、コネキシン 26 およびコネキシン 30 は老齢モデルにおいて有意差をもって減少を認めた (図 2)。このことから、加齢によってギャップ結合プラークの崩壊が引き起こされ、コネキシン 26 およびコネキシン 30 が減少することがわかった。

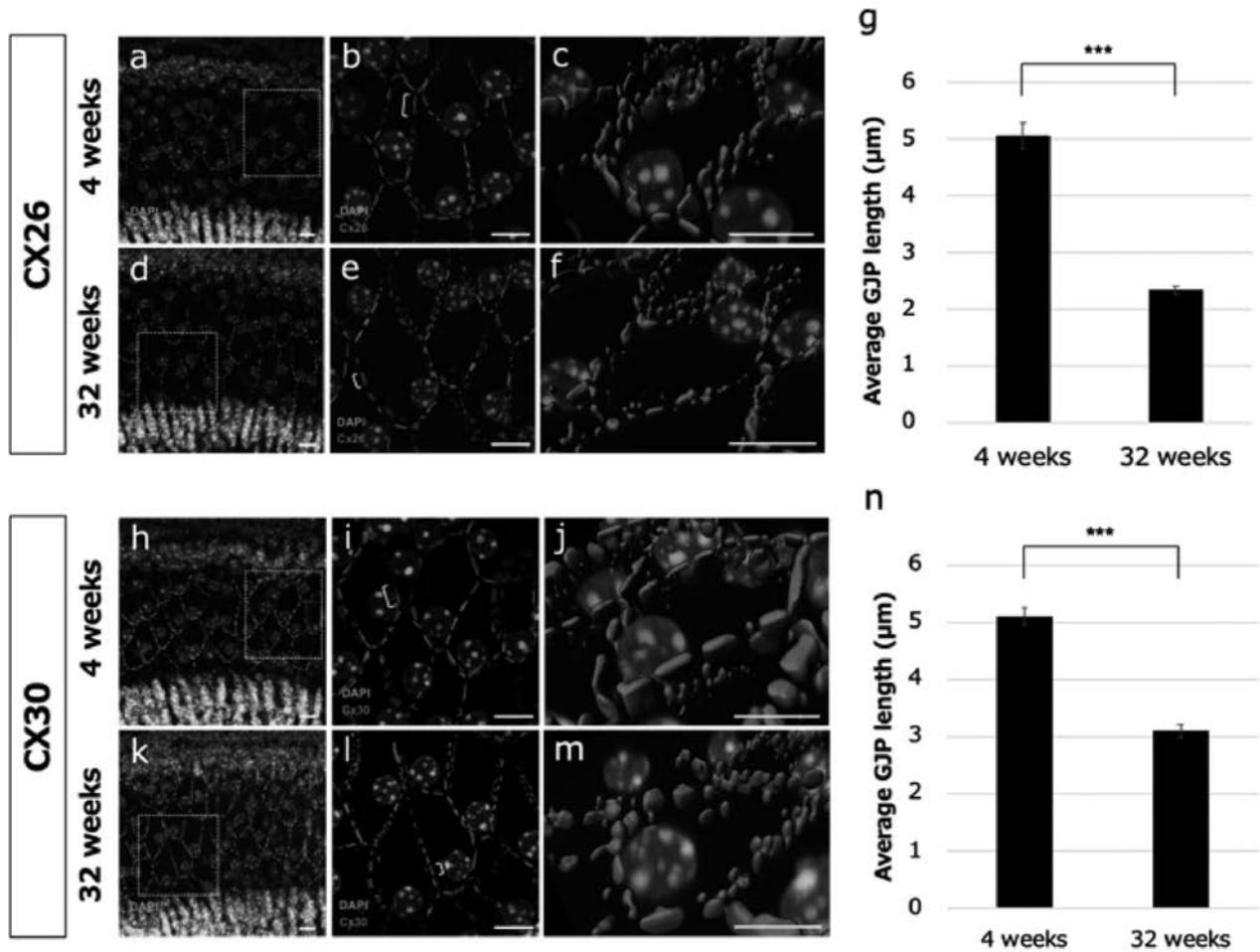


図1 4週マウスと32週マウスの蝸牛ギャップ結合プラーク形態の比較  
蝸牛ギャップ結合プラークはコネクシン26およびコネクシン30で染色し、3D立体構築している。32週マウスでは、4週マウスと比較して有意差をもってギャップ結合プラークの短縮を認める。スケールバーはいずれも10 μm。 (\*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001)

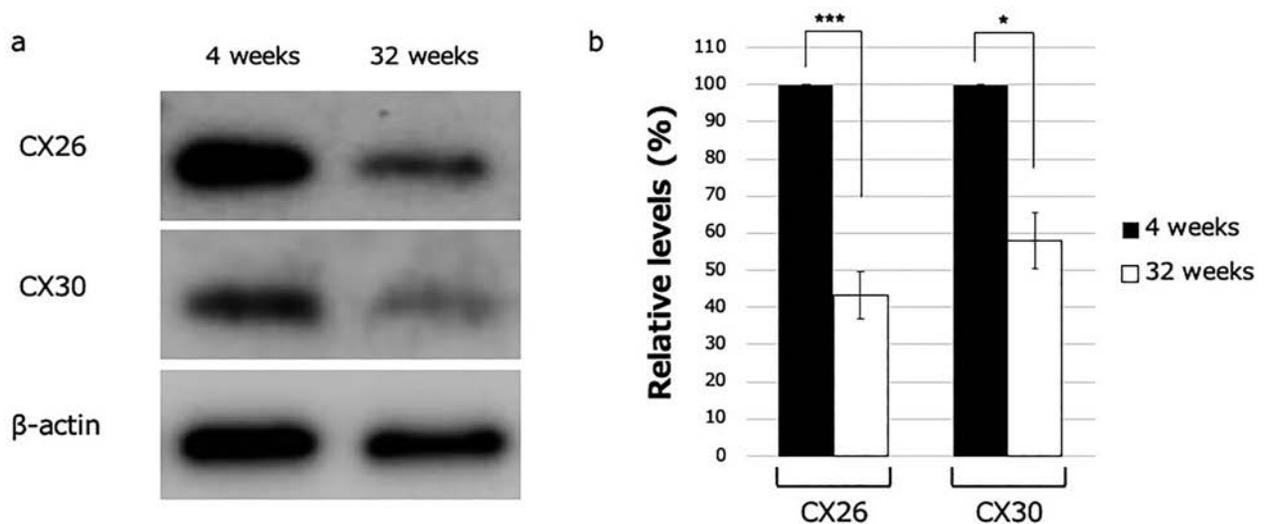


図2 4週マウスと32週マウスのコネクシン26およびコネクシン30の量的比較  
ウエスタンブロット法によるタンパク量の比較。コネクシン26およびコネクシン30は、いずれも32週マウスにおいて有意差を持って減少を認めた。 (\*P<0.05, \*\*\*P<0.001)

## 考察

難聴が進行する初期段階において、蝸牛ギャップ結合プラークの崩壊を認めたが、この時点で外有毛細胞の脱落は認めなかった。このことから、加齢による外有毛細胞の脱落よりも初期の病態変化として、蝸牛ギャップ結合プラークの崩壊が認められることが明らかとなった。蝸牛ギャップ結合プラークの崩壊によりコネキシン 26 やコネキシン 30 が減少し、内耳の支持細胞間でのイオン輸送能が低下し、内リンパ高電位が低下することが聴力低下の一因となる可能性が挙げられる。しかし C57BL/6J 系マウスは加齢に伴い内リンパ高電位が低下しないという報告もある<sup>3,4)</sup>。我々は、蝸牛ギャップ結合プラークの崩壊による有毛細胞の振幅機構の減弱が、聴力低下に関与している可能性を考えている<sup>5,6)</sup>。

## 結論

加齢性難聴における初期の病態変化として、ギャップ結合プラークの崩壊とそれに伴うタンパク質量の低下が関係することが示された。加齢性難聴の治療標的として、GJB2 変異型難聴と同様に蝸牛ギャップ結合を標的とした治療により聴力が回復する可能性が示唆された<sup>7)</sup>。

## 文献

- 1) Livingston, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet* 390, 2673-2734 (2017).
- 2) Mills, J. H., Schmiedt, R. A. & Kulish, L. F. Age-related changes in auditory potentials of Mongolian gerbil. *Hear Res* 46, 201-210 (1990).
- 3) Ohlemiller, K. K., Lett, J. M. & Gagnon, P. M. Cellular correlates of age-related endocochlear potential reduction in a mouse model. *Hear Res* 220, 10-26 (2006).
- 4) Lang, H., Schulte, B. A. & Schmiedt, R. A. Endocochlear potentials and compound action potential recovery: functions in the C57BL/6J mouse. *Hear Res* 172, 118-126 (2002).
- 5) Zhu, Y. et al. Active cochlear amplification is dependent on supporting cell gap junctions. *Nat Commun* 4, 1786 (2013).
- 6) Zhu, Y. et al. Connexin26 (GJB2) deficiency reduces active cochlear amplification leading to late-onset hearing loss. *Neuroscience* 284, 719-729 (2015).
- 7) Iizuka, T. et al. Perinatal Gjb2 gene transfer rescues hearing in a mouse model of hereditary deafness. *Hum Mol Genet* 24, 3651-3661 (2015).

# 当科における頭部外傷後嗅覚障害の臨床的検討

山本小百合、中村圭吾、小河孝夫、清水猛史

滋賀医科大学 耳鼻咽喉科

## 目的

外傷性嗅覚障害は頭部外傷により生じる嗅覚障害であり、受傷後しばらく経ってから受診することが多い。このため初期評価が難しく、治療効果に及ぼす因子や治療法の解明が遅れている。現在の治療法としてステロイド<sup>1)</sup>や当帰芍薬散の投与<sup>2)</sup>などがあり、近年では嗅覚トレーニングが有効とする報告<sup>3)</sup>もある。副鼻腔炎や感冒による嗅覚障害の改善率が70～80%と良いのに比べ、外傷性嗅覚障害の嗅覚改善率は約30%と良くない<sup>4)</sup>。治療効果が見られる例もあるが、回復するまでに長期間を要することが多い難治性疾患であり、受診患者に嗅覚予後を説明することは重要である。今回、嗅覚回復傾向がいつまで続くのか、嗅覚はどの程度回復するか、予後因子は何かについて後ろ向きに検討した。

## 対象と方法

2006年12月から2017年11月の過去11年間に当科を受診した感冒後嗅覚障害患者51例のうち、基準嗅力検査で正常または軽度嗅覚障害、観察期間6か月未満を除外基準として、残る25例(性別:男性14例、女性11例、平均年齢:42.2±1.37歳(7～76歳)、平均病悩期間22.0±2.97ヶ月(14日～23年)、平均観察期間15.0±1.23ヶ月)について、以下の2点について検討した。治療は、メコバラミン内服、当帰芍薬散内服、ベタメタゾン点鼻、ポラプレジック内服やアデノシン3リン酸2ナトリウム内服などを行い、嗅覚機能は基準嗅力検査による平均認知域値で評価した。嗅覚改善度判定は、日本鼻科学会嗅覚検査検討委員会による嗅覚改善度判定基準に従い、治癒:平均認知

域値が2以内に改善、軽快1平均認知域値が△1以上改善、悪化:平均認知域値が△1悪化、不変:平均認知域値が△1以内の変化、に分類し、治癒または軽快に至った症例を改善ありと判定した。

検討1:嗅覚回復傾向はいつまで続くか

初診日から3ヶ月ごとの平均認知域値の経時的変化を検討した。

検討2:嗅覚はどの程度まで回復するか、予後因子は何か

受診12ヶ月後の嗅覚改善度を測定し、改善群・不変群の2群に分け嗅覚予後予測因子を検討した。統計解析は、Spearman順位相関係数、Mann-Whitney検定を用い、 $P < 0.05$ で有意差ありと判断した。

## 結果

今回の対象期間中の外傷性嗅覚障害患者数は51例で、男性33例(65%)、女性18例(35%)であった。外傷原因は交通事故が34例(65%)と多く、転倒転落17例(33%)の約2倍であった。初診時基準嗅力検査では正常1例(2%)、軽度障害2例(4%)、中等度障害6例(12%)、高度障害12例(23%)、脱失30例(59%)で、脱失が多くを占めた(図1A)。初診時年齢は10代と40代に多い分布を認めた(図1B)。頭部外傷受傷時から当科外来初診までの罹病期間は平均22ヶ月±2.97ヶ月(14日～23年)であった。

検討1:嗅覚回復傾向はいつまで続くか

各症例の初診後3ヶ月ごとの平均認知域値を時系列でグラフに示す(図2)。平均認知域値の平均値は初診日から3ヶ月後で5.5(N=25)であった。6ヶ月では5.04(N=23)、9ヶ月では4.99

(N = 24)、12ヶ月では4.94 (N = 20)、15ヶ月では4.65 (N=21)、18ヶ月では4.77 (N=14)、21ヶ月では4.35(N=12)、24ヶ月では4.64(N=9)、27ヶ月では4.7(N=4)であった。それぞれの認知閾値の推移をみると初診から15ヶ月後まで改善傾向を認めた。

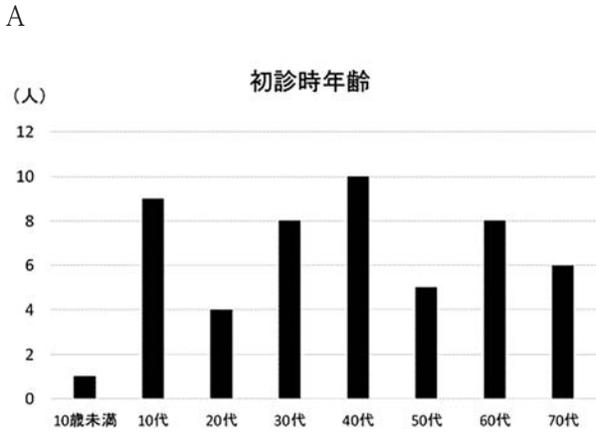
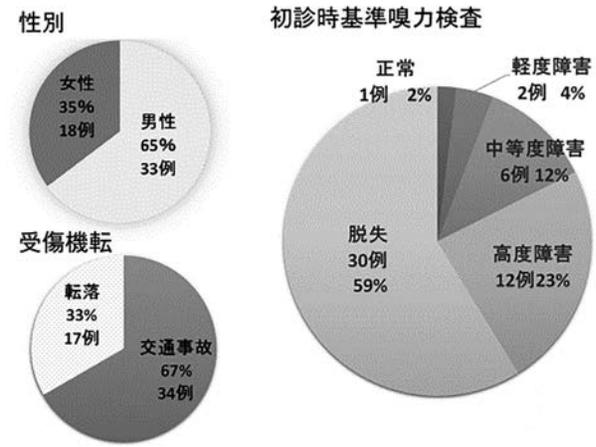


図1. 過去11年間(2006年12月から2017年11月)に当科を受診した頭部外傷後嗅覚障害51例の内訳(A:性別、受傷機転、初診時基準嗅力検査での重症度分類 B:初診時年齢)

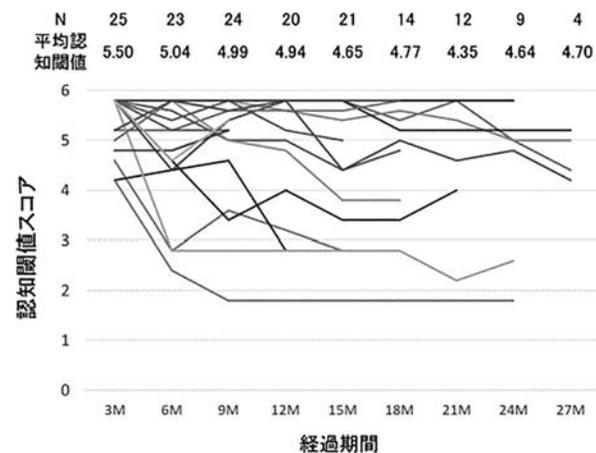


図2. 認知閾値スコアの推移

検討2: 嗅覚はどの程度まで回復するか、予後因子は何か

嗅覚改善度判定では、治癒2例(8%)、軽快5例(20%)、不変18例(72%)で、治癒と軽快を合わせた改善率は53%であった(図3)。初診から12ヶ月後に、嗅覚改善度判定を用いて改善群、不変群に分け、予後因子として年齢、性別、受診までの期間、味覚障害の有無、脳挫傷・脳出血の有無、異臭の有無、初診時脱失の有無について検討した(図4)。性別、受診までの期間、味覚障害の有無、異臭の有無では嗅覚予後に有意差を認めなかったが、年齢と初診時脱失の有無で有意差を認めた。改善群の平均年齢は25.7 ± 2.25歳と、不変群(45.8 ± 2.45歳)と比較して有意に若く、初診時脱失例の予後は有意に不良であった。

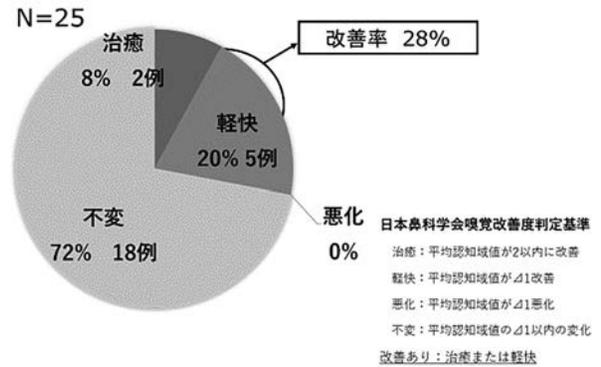


図3. 初診から12ヶ月時点での基準嗅力検査による改善度判定

### 考察

頭部外傷後の嗅覚障害の発生頻度について、調所は過去の報告を平均し5.1%と報告している<sup>5)</sup>。発症機序として頭部外傷の嗅覚脱失のほとんどは嗅糸の傷害で、脳実質の急激な変動による断裂や、断裂以外にその部位の出血、浮腫による圧迫などが考えられる<sup>5)</sup>。そのほか、外傷後嗅覚障害では脱失例が多い<sup>6)</sup>との報告や、嗅覚障害の改善率が約30%と不良である<sup>7)</sup>との報告がある。

回復経過について今回と同様の検討をした報告はこれまでにないが、Costanzoらは、嗅覚の回復は外傷後すぐ起こる傾向にあり、1年を超えると回復しないことが多い<sup>8)</sup>と述べている。しかしながら本検討では、受診後約15ヶ月まで嗅力の改善傾向を認めた。

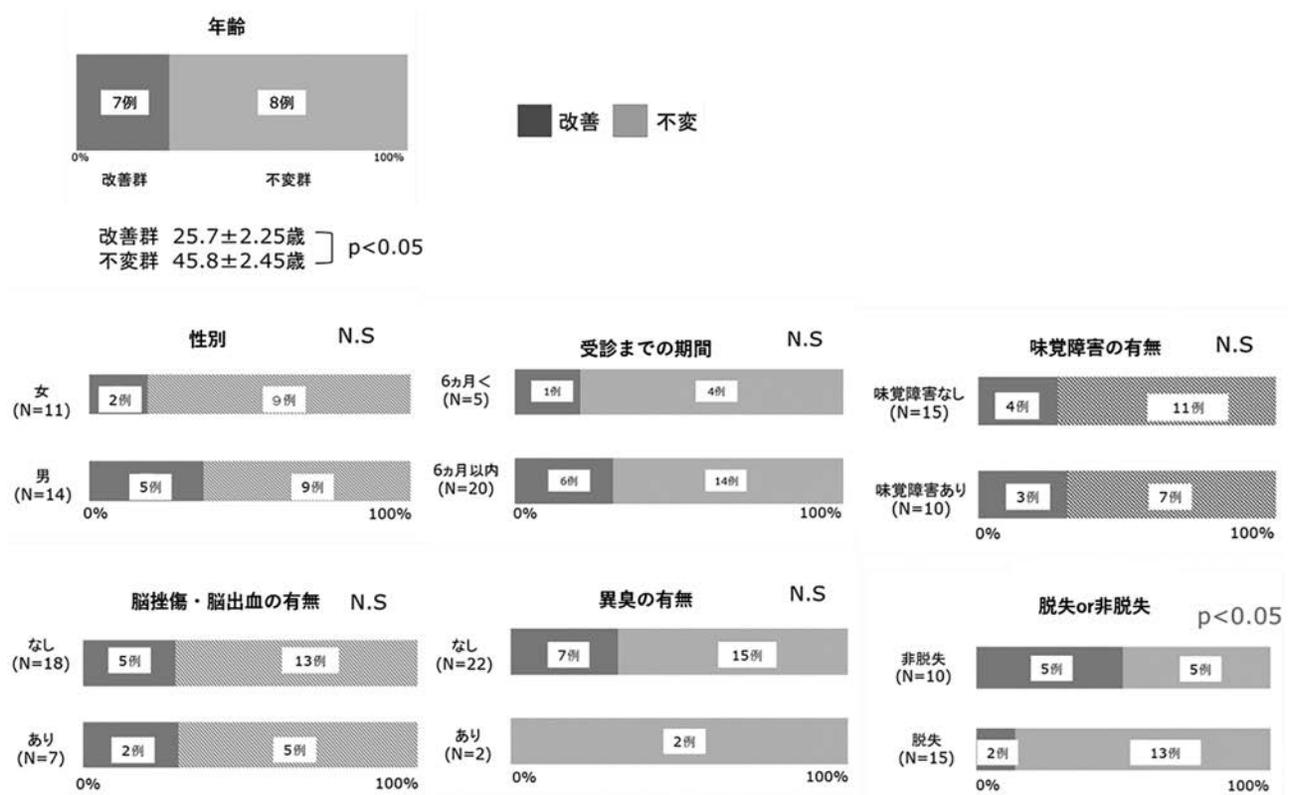


図4. 初診から12ヶ月時点で改善群、不変群に分けたときの予後因子の検討 (N.S: Not Significant)

当院における頭部外傷後嗅覚傷害の初診時脱失例は59%と多く、改善率は28%と低かった。これらは過去の報告<sup>6,7)</sup>と一致していた。予後因子に関しては、画像検査で異常(脳挫傷・脳出血)のない症例の嗅覚改善率が高かったとの報告や<sup>6)</sup>、非脱失例は脱失例よりも有意に嗅覚改善率が高かった<sup>9)</sup>との報告、嗅覚障害の重症度、罹病期間、脳挫傷・出血の有無、異臭の有無などで嗅覚予後に統計学的有意差はないとの報告<sup>10)</sup>などがあるが、文献によってばらつきが多い。研究ごとにエンドポイントがばらばらであることが要因の1つに考えられる。そこで今回の検討では、エンドポイントを12ヶ月として検討した。嗅覚障害の重症度、静脈性嗅覚検査の結果、脳挫傷・頭蓋内出血の有無、異臭の有無などで改善率に有意差は認められなかったが、不変群では年齢が高く、初診時基準嗅力検査で脱失例が有意に多く、予後因子と考えられた。

今回の検討では、観察期間が6ヶ月未満で除外された例が多く、予後について検討できた例は初診患者全体の半数以下であった。これは、外傷性嗅覚障害は予後が悪いという一般理解とともに、

事故、傷害、労働災害など各種保険金の給付対象となることが多いため、無治療で長期間経過後に診断証明目的で医療機関を受診する例が多かったためである。また、治療法の違いによる検討や頭部外傷部位の影響など、今後も症例を重ねて更なる検討が必要である。

#### まとめ

- (1) 頭部外傷後嗅覚障害例を後ろ向きに検討した。
- (2) 受診後15ヶ月まで嗅覚の改善傾向を認めた。
- (3) 頭部外傷後嗅覚障害には脱失例が多く、治療による改善率は28%であった。
- (4) 若年者、非脱失例で予後が良好であった。

#### 文献

- 1) 近藤健二: 外傷性嗅覚障害. JOHNS 30 117-120, 2014.
- 2) 三輪高喜, 塚谷才明, 池野幸子ら: 感冒罹後ならびに外傷性嗅覚障害に対する当帰芍薬散の治療効果. 日本味と匂い学会誌 12 523-524, 2005.
- 3) Pellegrino R, Han P, Reither N, et al:

- Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope* 129 1737-1743, 2019.
- 4) Jessica Howell, Richard M Costanzo and Evan R. Reiter. Head trauma and olfactory function. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 4 39-45, 2018.
  - 5) 調所廣之：外傷性嗅覚障害. *JOHNS* 16, 767-770, 2000
  - 6) 橋本喜輝, 深澤啓二郎, 藤井恵美ら：外傷性嗅覚障害の治療成績の検討. *日本味と匂学会誌* 10 611-614, 2003.
  - 7) Costanzo RM, DiNardo LJ and Reiter ER: Head injury and olfaction. In *Handbook of Olfaction and Gustation* (Doty RL eds), Marcel Dekker Inc., New York, 629-638, 2003.
  - 8) Reiter ER, Costanzo RM: Chemosensory Impairment after Traumatic Brain Injury: Assessment and Management. *Int Neurotrauma Lett* 23 1-6.
  - 9) 北野雅子, 小林正佳, 宮村朋孝ら：外傷性嗅覚障害の予後因子. *日本味と匂学会誌* 20 401-404, 2013.
  - 10) 古田厚子, 篠 美紀, 洲崎春海：外傷性嗅覚障害症例についての検討. *日本味と匂学会誌* 18 603-606, 2011.

# 鼻茸上皮の線毛運動はアセチルコリンに対する 反応性が低下している

Do Ba Hung<sup>1,2)</sup>、Nguyen Thi Nga<sup>1,3)</sup>、大淵豊明<sup>1)</sup>、北村拓朗<sup>1)</sup>、  
若杉哲郎<sup>1)</sup>、大久保淳一<sup>1)</sup>、鈴木秀明<sup>1)</sup>

- 1) 産業医科大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
- 2) ハノイ医科大学 耳鼻咽喉科 (ハノイ市、ベトナム)
- 3) ヴィン医科大学 公衆衛生学講座 (ヴィン市、ベトナム)

## はじめに

気道上皮粘膜が有する線毛輸送機能は、塵埃や細菌などの異物を排除するのに重要な役割を果たしている。活発で調和のとれた線毛運動は粘膜表面の恒常性を保つのに必須であり、線毛運動の低下や乱れはさまざまな気道疾患と関連している。例えば、線毛輸送機能の障害は副鼻腔炎が遷延化する原因の1つであることが知られている。鼻茸の形成は難治性の慢性副鼻腔炎に特有の病態であるが、鼻茸表面にも活発な運動能を有する線毛が存在することが報告されている<sup>1-3)</sup>。今回われわれは、この鼻茸粘膜の線毛運動が通常の鼻粘膜の線毛と比べて低下しているのではないかと考え、鼻茸粘膜と下鼻甲介粘膜の線毛運動の相違について検討した。

## 対象と方法

手術で採取した下鼻甲介粘膜と鼻茸を2% glutaraldehyde + 2% paraformaldehyde/0.1 M リン酸緩衝液中に浸して固定し、四酸化オスミウムで後固定後、Pt/Pd でコーティングして走査電顕で観察した。また採取した組織を培養液中に浸し、高速度ビデオカメラで線毛運動速度 (CBF) を測定した。次にアセチルコリン (100  $\mu$  M) を負荷したときの CBF の変化を測定した。さらに線毛運動の制御経路に関与すると考えられる分子 (M1/M3 ムスカリン受容体、pannexin-1、P2X7 プリン受容体) の発現を、蛍光免疫染色法と定量

的 RT-PCR 法によって調べた。データ値は平均±標準誤差で示し、対応のあるデータは Wilcoxon signed-rank test で、対応のないデータは Mann-Whitney U test で検定した。 $P < 0.05$  を有意とした。

## 結果

走査電顕での観察では、鼻茸、下鼻甲介粘膜ともに線毛の形態はよく保存されていた。

高速度ビデオカメラ下での観察では、鼻茸、下鼻甲介粘膜ともに規則正しい線毛運動が認められた。無刺激状態での CBF は、鼻茸で  $7.15 \pm 0.36$  Hz、下鼻甲介粘膜で  $6.61 \pm 0.24$  Hz で、両組織間に差はなかった。一方、アセチルコリン負荷によって下鼻甲介粘膜の CBF は有意に増加したが ( $6.61 \pm 0.24$  Hz  $\rightarrow$   $8.42 \pm 0.34$  Hz;  $P < 0.001$ )、鼻茸では有意な変化はなかった ( $7.15 \pm 0.36$  Hz  $\rightarrow$   $7.56 \pm 0.41$  Hz;  $P = 0.203$ )。

免疫染色と定量的 RT-PCR の結果のサマリーを表に示す。免疫染色では M3 ムスカリン受容体、pannexin-1、P2X7 プリン受容体の発現が鼻茸で低下していた。GAPDH mRNA を内部標準としたときの鼻茸における mRNA の発現は、M1 ムスカリン受容体、M3 ムスカリン受容体、P2X7 プリン受容体で有意に低下しており ( $P = 0.004, 0.023, 0.038$ )、pannexin-1 で低下傾向にあった ( $P = 0.060$ )。

## 考察

今回の研究結果では、鼻茸粘膜と下鼻甲介粘膜はどちらも、超微形態的レベルで見てもよく保存された線毛を有していた。またどちらの線毛も活発に動いており、無刺激状態の CBF は両者間で差がなかった。

鼻茸の表面にも線毛が存在し、活発な運動が認められることは 1990 年代から報告されている<sup>1-3)</sup>。通常の鼻粘膜と鼻茸の間の線毛運動の差についても数少ないながら報告がある。Slater ら<sup>4)</sup>は、鼻茸患者と正常者からブラッシングにより採取した上皮細胞の CBF を測定し、両者の間に差がなかったことを報告した。Bleier ら<sup>5)</sup>は鼻茸患者と正常者の鼻粘膜由来の培養線毛上皮細胞を観察し、やはり両者の間に差がなかったと述べている。一方 Li ら<sup>6)</sup>は、Bleier らと同様に鼻茸患者と正常者の鼻粘膜由来の培養線毛上皮細胞を観察し、鼻茸患者由来の細胞のほうが CBF が低値だったと報告している。今回の研究では、手術時に採取した鼻粘膜を *ex vivo* の環境で観察し CBF を測定しており、ヒトの *in vivo* における現象をかなり忠実に反映しているものと推定されるため、その結果に従い、*in vivo* においても鼻茸と通常の鼻粘膜の間では CBF に差がないと考えるのが妥当であろう。

この結果は、鼻茸を有するような重症の副鼻腔炎の病態を考えるとかなり予想外であった。そこでわれわれはさらに線毛運動を促進する物質であるアセチルコリンに対する反応性について検討した。その結果、鼻茸ではアセチルコリンに対する線毛運動の反応性が低下していることが分かった。さらに免疫組織染色と定量的 RT-PCR の結果から、M3 ムスカリン受容体と P2X7 プリン受容体の発現低下、および pannexin-1 の発現低下傾向が確認された。これらの分子はいずれも、アセチルコリンによる鼻粘膜線毛運動の制御経路を構成しており<sup>7)</sup>、鼻茸における線毛運動の反応性低下はこれらの分子の発現が低下していることによる可能性が考えられる。

通常の鼻粘膜と異なり、鼻茸では神経支配が減少しており、特にコリン作動性線維はほとんど欠落していることが知られている<sup>8)</sup>。すなわち鼻茸にはアセチルコリンがほとんど存在しないと考えら

れ、このことがその下流の経路の退縮につながっているのかも知れない。また顕微鏡下で観察した限りでは、鼻茸の線毛運動は下鼻甲介粘膜と同様に規則的なパターンであったものの、鼻茸の表面形態は肉眼的にみて不規則であり、マクロレベルでみた場合の線毛輸送機能はうまく働いていないという可能性もある。

## 結論

鼻茸上皮の線毛運動はアセチルコリン刺激に対する反応性が低下しており、その原因は M3 ムスカリン受容体、pannexin-1、P2X7 プリン受容体の発現低下によるものである可能性が示唆された。線毛運動制御経路と神経支配との関連やマクロレベルでみたときの線毛輸送機能の評価などが今後の研究課題として挙げられる。

表. 免疫染色と定量的 RT-PCR の結果のサマリー

|                 |         | Polyp | Turbinate |
|-----------------|---------|-------|-----------|
| M1 muscarinic   | IHC     | +     | +         |
|                 | qRT-PCR |       | <         |
| M3 muscarinic   | IHC     | +     | ++        |
|                 | qRT-PCR |       | <         |
| Pannexin-1      | IHC     | +     | ++        |
|                 | qRT-PCR |       | ≤         |
| P2X7 purinergic | IHC     | -     | +         |
|                 | qRT-PCR |       | <         |

## 文献

- 1) Zahm JM, Pierrot D, Hinnrasky J, Fuchey C, Chevillard M, Gaillard D, Puchelle E. Functional activity of ciliated outgrowths from cultured human nasal and tracheal epithelia. *Biorheology* 27: 559-565, 1990.
- 2) Chevillard M, Hinnrasky J, Pierrot D, Zahm JM, Klossek JM, Puchelle E. Differentiation of human surface upper airway epithelial

- cells in primary culture on a floating collagen gel. *Epithelial Cell Biol* 2: 17-25, 1993.
- 3) Adam EC, Schumacher DU, Schumacher U. Cilia from a cystic fibrosis patient react to the ciliotoxic *Pseudomonas aeruginosa* II lectin in a similar manner to normal control cilia - a case report. *J laryngol Otol* 111: 760-762, 1997.
  - 4) Slater A, Smallman LA, Logan AC, Drake-Lee AB. Mucociliary function in patients with nasal polyps. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 21: 343-347, 1996.
  - 5) Bleier BS, Mulligan RM, Schlosser RJ. Primary human sinonasal epithelial cell culture model for topical drug delivery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Pharm Pharmacol* 64: 449-456, 2012.
  - 6) Li YY, Li CW, Chao SS, Yu FG, Yu XM, Liu J, Yan Y, Shen L, Gordon W, Shi L, Wang Y. Impairment of cilia architecture and ciliogenesis in hyperplastic nasal epithelium from nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 134: 1282-1292, 2014.
  - 7) Do BH, Ohbuchi T, Wakasugi T, Koizumi H, Yokoyama M, Hohchi N, Suzuki H. Acetylcholine-induced ciliary beat of the human nasal mucosa is regulated by the pannexin-1 channel and purinergic P2X receptor. *Am J Rhinol Allergy* 32, 217-227, 2018.
  - 8) Sasaki Y, Nakahara H. Innervation of human nasal polyp. *Rhinology* 23: 195-199, 1985.

# 圧およびヒスタミン刺激後の気道粘膜上皮の Ca<sup>2+</sup> オシレーションの変化

三輪正人<sup>1,2,3)</sup>、高田弘弥<sup>4)</sup>、村上亮介<sup>3)</sup>、大久保公裕<sup>2)</sup>、小川令<sup>4)</sup>

- 1) はりまざかクリニック
- 2) 順天堂大学アトピー疾患研究センター
- 3) 日本医科大学 耳鼻咽喉科
- 4) 日本医科大学 形成外科

## はじめに

気道上皮は常に、呼吸気流、大気の温度、湿度、気圧などのメカノストレスを受けながら、その変化を感じ取り（メカノセンシング）、分泌、粘液纖毛輸送機能、バリア機能などの重要な働きをダイナミックにおこなっている。適度なメカノストレスは、気道上皮の電氣的バリア機能を亢進させることを我々は過去に証明している<sup>1)</sup>。今回、細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度変化に着目し、呼吸などによる物理的的刺激を模した圧（振動）ならびに炎症状態を模したヒスタミン刺激下での粘膜上皮のCa<sup>2+</sup>応答の検証を、まずHela derivativeのKB細胞を用いて試みた。

## 対象および方法

Hela derivativeの継代細胞であるKB細胞をコラーゲンコートしたシリコン薄膜チャンバー上に培養細胞内にあらかじめCa<sup>2+</sup>蛍光指示薬Fluo-8 (Quest Fluo-8AM, AAT Bioquest)をロードした後、90.6パスカル10Hzの非接触性振動圧刺激前後の細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度変化のリアルタイムイメージングを光学顕微鏡(Olympus IX70およびBX51WI)を用いておこなった。本研究では、非接触で周期的圧刺激を付加することができるよう開発された装置を用いた<sup>2)</sup>。プロパゲルマニウム(Ge-132)は、慢性肝炎におけるウイルスマーカーの改善、ガン転移抑制効果、細胞増殖抑制効果を示すことが知られているが、Ca<sup>2+</sup>オシレーショ

ンを惹起することを我々は認めている。ヒスタミン、Ge-132投与後圧（振動）刺激後のKB細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度変化についても、蛍光試薬Fluo-8 AMを用いて観察した。

## 結果

振動圧刺激前投与によるCa<sup>2+</sup>のオシレーションは、Ge-132を投与することにより、最初high intensity次いでlarge oscillationに変化した。ヒスタミン刺激によりCa<sup>2+</sup>のlong lasting influxが惹起されたが、Ge-132を前投与することにより、slow and large oscillationも生じた。ヒスタミン刺激により惹起されたCa<sup>2+</sup>のlong lasting influxは、振動圧刺激により抑制された(図)。

## 考察

力学的皮膚治療(フィジカルスキンケア)による創傷治療に関する研究が数多く報告されているが、超音波あるいは衝撃波を創部へ接触照射する方法が主流であった。アトピー性皮膚炎の病態が、非接触性振動圧刺激による表皮のATP-Ca<sup>2+</sup>シグナリングを介して改善することが最近証明された<sup>3)</sup>。本研究では、振動圧刺激により、特徴的な細胞内Ca<sup>2+</sup>オシレーションが生じたが、メカノストレスによりCa<sup>2+</sup>の動態が変化することを表していると思われる。また、ヒスタミン刺激により惹起されたCa<sup>2+</sup>の持続的流入が、振動圧刺激により抑制された。ドイツで生まれた加圧ネブライザーに

## Impact of compression on Histamine-induced $\text{Ca}^{2+}$ influx in KB cells

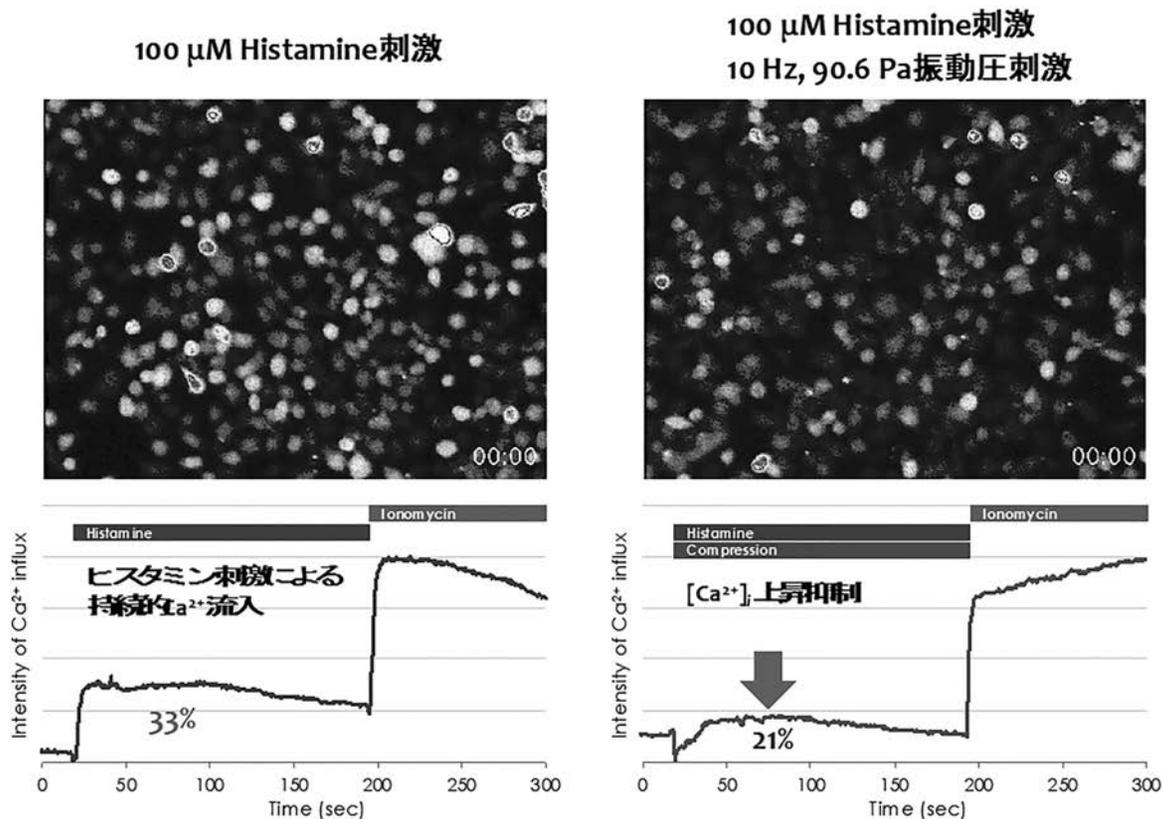


図 ヒスタミン刺激により生じた持続的  $\text{Ca}^{2+}$  流入に対する振動圧刺激の効果

振動 (44Hz/54Hz) を付加したダブルコンプレッサー式ネブライザーは、副鼻腔への薬物輸送の増強を図るために作られ、本邦でも認可されている。しかしながら、われわれは既に、ネブライザーは鼻粘膜上皮自体に作用すること実証している<sup>4)</sup>。粘膜上皮の病態に対して、振動圧刺激のような物理的的刺激を加える医療「メカノセラピー」を開発することは、高額な分子標的薬に代わる先駆的治療となる可能性が示唆された。

### まとめ

粘膜上皮の炎症病態に対して振動圧刺激を用いた新規治療の可能性が示唆された。

本研究の一部は、平成 29 年度科学研究費補助金 (三輪、基盤研究 (C))、上皮バリア機能からみたドライノーズの物質的基盤の解明と先制医療への応用 および 2018 年度 GSK ジャパン研究助成 (村上、メカノストレスから見た鼻茸生成のメカニズ

ムの解明と治療への応用)などの補助を受けて行った。

### 文献

- 1) Miwa M et al. New model for analyzing the flow effect on electrical barrier of tracheal epithelium. Proc Airway Sec Res 13: 23-27, 2011.
- 2) Wakabayashi N et al. Plast. Reconstr. Surg. in press. 2020.
- 3) Takada H et al. Mechanosensitive ATP release from hemichannels and  $\text{Ca}^{2+}$  influx through TRPC6 accelerate wound closure in keratinocytes. J Cell Sci. 127:4159-71, 2014.
- 4) 小森真由美、他. ネブライザー溶液浸透圧の鼻粘膜に及ぼす影響 耳鼻展望 42:181-185, 1999.

# 好酸球性副鼻腔炎鼻茸組織中好酸球における CD69 分子の発現と機能

尹 泰貴<sup>1)</sup>、神田 晃<sup>1,2)</sup>、Bui Van Dan<sup>1)</sup>、鈴木 健介<sup>1)</sup>、澤田 俊介<sup>1)</sup>、  
小林 良樹<sup>1,2)</sup>、八木 正夫<sup>1)</sup>、朝子 幹也<sup>1,2)</sup>、岩井 大<sup>1)</sup>

1) 関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) 関西医科大学 アレルギーセンター

## はじめに

好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis: ECRS) は、高頻度に喘息を合併する難治性好酸球性気道炎症疾患である<sup>1)</sup>。上気道の炎症の主座である副鼻腔には、鼻茸組織の増大を認め、好酸球が高度に浸潤している。局所に浸潤した好酸球は活性化し、好酸球以外の血球系細胞や気道上皮細胞、線維芽細胞などとともに鼻茸組織の形成など病態形成に深く関与していると考えられている。しかし、好酸球の活性化のメカニズムやその程度と疾患重症度との関連は未だ不明な点が多い。

CD69 分子は、c-type lectin family に属する 2 型の膜分子であり、血球系細胞の活性化マーカーとして発現することが知られている<sup>2)</sup>。さらには機能的役割として、T リンパ球において血管内皮に発現した Myosin light chain 9 and 12 と結合することにより、炎症組織への浸潤ならびに維持において機能することが示唆されている<sup>3)</sup>。また、CD69 ノックアウトマウスでは肺胞洗浄液中の好酸球数の低下が認められ、アレルギー性喘息の発症が抑制されたとの報告があり<sup>4)</sup>、その分子機能的役割も注目されている。

今回、我々は ECRS 患者において、末梢血好酸球と鼻茸組織中好酸球における CD69 の発現と疾患重症度との関連を解析したので、これを報告する。

## 対象と方法

2016 年から 2017 年の 2 年間に JESREC Study にて ECRS と診断し、手術加療をおこなった 12 例

を対象とした。年齢は  $58.7 \pm 10.2$  歳、男性 9 例、女性 3 例であり、10 例に喘息を合併していた。下気道炎症の指標として、呼吸機能検査 (FEV<sub>1.0</sub>%、%FEF<sub>25-75</sub>) を用い、上気道炎症の指標として鼻茸スコア (NP score)、副鼻腔 CT スコア (Lund-Mackay scale) を用いた。

好酸球の活性化の評価としては、術前に採血した末梢血と手術中に摘出できた鼻茸組織をもちいて好酸球を単離し使用した。末梢血からは、Ficoll-Paque を用いて比重分離をおこなったのち、セルソーターにて高純度上好酸球を単離した。鼻茸組織中好酸球は、Tumor dissociation kit にて単細胞まで組織を分離した後に、Ficoll-Paque にて比重分離をおこなった。さらにセルソーターをもちいて、高純度上好酸球を単離した。それぞれの好酸球の活性化の程度は、フローサイトメトリー法を用いて CD69 の MFI (Mean Fluorescence Intensity) を計測した。

## 結果

ECRS 患者の鼻茸組織では、CD69 が好酸球に発現していた (図 1 A)。また、同一患者の末梢血から単離した好酸球と比較すると、CD69 の発現が増強しており、活性化している結果であった (図 1 B)。

次に CD69 発現の程度と、上気道炎症および下気道炎症との相関を解析した。結果、CD69 の活性化が増強するに従って、上気道および下気道の炎症の程度と強い相関関係が認められた (図 2)

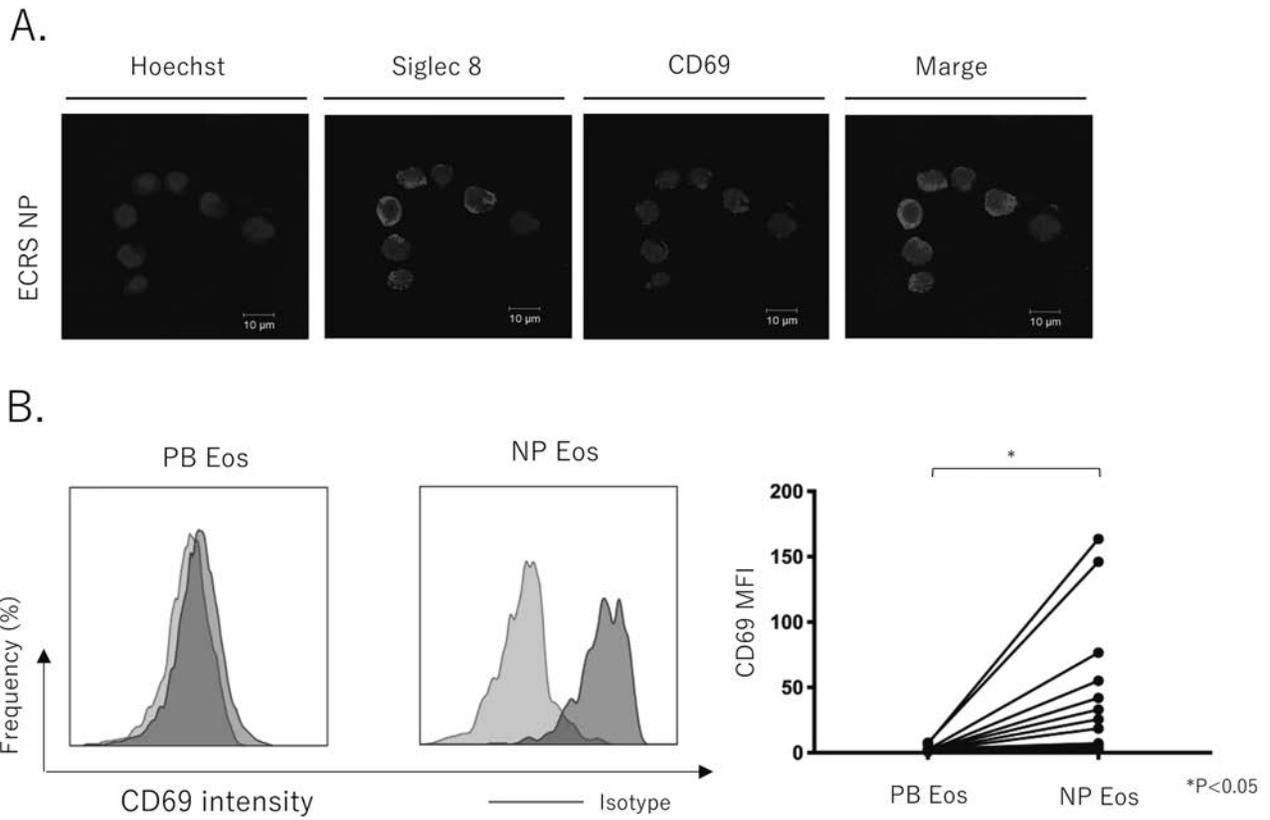
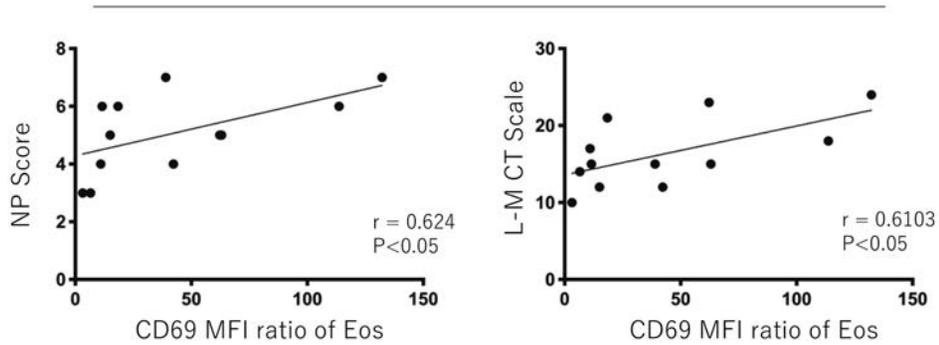


図1 好酸球性副鼻腔炎における CD69 発現  
 (A) 鼻茸組織 (ECRS NP) における CD69 発現  
 (B) 鼻茸組織中好酸球 (NP Eos) と末梢血中好酸球 (PB Eos) における MFI 比較

### 上気道



### 下気道

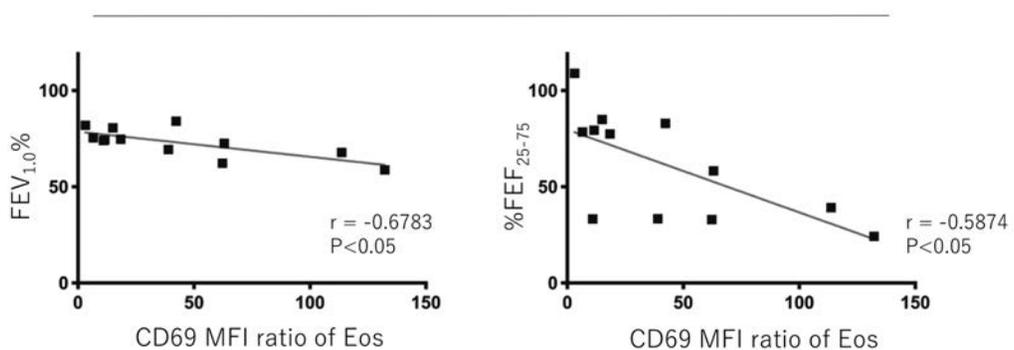


図2 好酸球における CD69 発現量と上下気道炎症との相関

## 考察

好酸球は局所にて活性化すると、炎症性メディエーターやサイトカイン、組織障害性タンパクなどを放出し、炎症を惹起・増悪・遷延させる<sup>5)</sup>。これにより ECRS では、上気道では鼻茸の増悪や下気道では喘息の出現・増悪が引き起こされる。しかし、ECRS の重症度を反映するような特異的なマーカーの報告は少ない。今回我々が報告した好酸球における CD69 発現は、上下気道炎症の程度と強く相関することにより、疾患重症度を図るマーカーの1つとして有用であると考え。さらには、CD69 は活性化マーカーとしてだけでなく分子機能的役割も示唆されている<sup>2)</sup>。今後、CD69 シグナリングを解明することで、好酸球の活性化抑制を目的とした新たな治療ターゲットとしての可能性があると考え。

## 謝辞

本研究は関西医科大学耳鼻咽喉科研究助成会の援助をうけておこなわれた。

## 文献

- 1) Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, et al. Eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 2019.
- 2) Cibrian D, Sanchez-Madrid F. CD69: from activation marker to metabolic gatekeeper. *Eur J Immunol* 2017;47:946-53.
- 3) Hayashizaki K, Kimura MY, Tokoyoda K, et al. Myosin light chains 9 and 12 are functional ligands for CD69 that regulate airway inflammation. *Sci Immunol* 2016;1:eaaf9154.
- 4) Miki-Hosokawa T, Hasegawa A, Iwamura C, et al. CD69 controls the pathogenesis of allergic airway inflammation. *J Immunol* 2009;183:8203-15.
- 5) Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13:9-22.

# 慢性副鼻腔炎組織好酸球浸潤の血漿バイオマーカーの検索

山田武千代、宮部結、斎藤秀和、登米慧、椎名和弘、川寄洋平、鈴木真輔

秋田大学大学院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

## はじめに

本邦の多施設共同大規模疫学研究の結果を参考に好酸球性副鼻腔炎の診断基準が存在する<sup>1)</sup>。基準では、両側病変で3点、鼻茸ありで2点、篩骨洞優位CT陰影ありで2点、2% <末梢血好酸球 ≤ 5%で4点、5% <末梢血好酸球 ≤ 10%で8点、10% <末梢血好酸球で10点としてスコア合計が11点以上を示し、鼻茸組織中好酸球数(400倍視野)が3視野測定の平均値で70個以上存在した場合を好酸球性鼻副鼻腔炎と診断する。内視鏡手術後の再発や抗体療法の予後を予測するバイオマーカーの検索、エンドタイプによる分類が必要であり、今回は我々は鼻茸組織中好酸球数と関係にある血漿バイオマーカーを検索し好酸球性副鼻腔炎の病態を観察した。

## 方法

鼻茸の再発は鼻粘膜の好酸球浸潤数と深く相関している。分子病態に基づいた疾患サブグループごとの治療の確立、エンドタイプの長期的な効果判定と検証が重要となる。鼻茸が再発しやすいエンドタイプを術前にスクリーニング出来ないか、鼻粘膜の好酸球浸潤数と深く相関している血漿分子を検討するため、Eotaxin-1, Eotaxin-2, Eotaxin-3, IL-2, IL-4, IL-5, L-10, IL-12, IL-13, IL-21, IL-33, TSLP, TNF  $\alpha$ , INF  $\gamma$ , IP-10, MCP-1分子はELISA及びビーズマルチプルアッセイで測定した。Wilcoxon's signed-rank test、Spearman's correlation coefficient by rankで統計処理を行った。

## 結果

血漿分子の中で、粘膜好酸球浸潤数と血漿 Eotaxin-3

レベルとの間に有意な正の相関が認められた。本邦の基準で好酸球性副鼻腔炎と診断された群では Eotaxin-3 のみが有意に高値であった(図1)。血漿 Eotaxin-3 レベルのカットオフ値を70 (pg/ml) とすると、高値群では血中好酸球数と割合に有意差は認めないが、粘膜好酸球浸潤数 ( $p < 0.001$ ) が有意に高値であった(図2)。自然免疫のアラミンである IL-33 と TSLP の血漿レベルも Eotaxin-3 高レベル群で有意に高値であった(図3)。

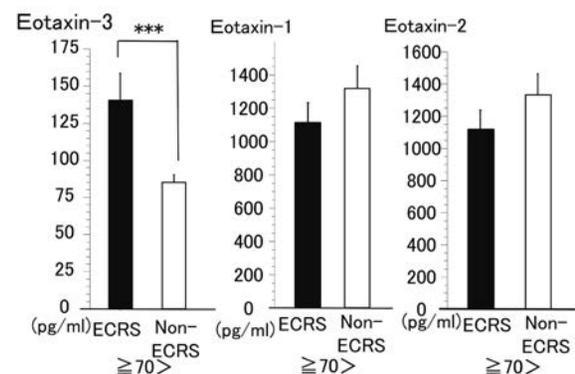


図1 鼻茸患者血清 Eotaxin レベルと好酸球性副鼻腔炎 (ECRS: 好酸球性副鼻腔炎) (\*\* $p < 0.005$ )

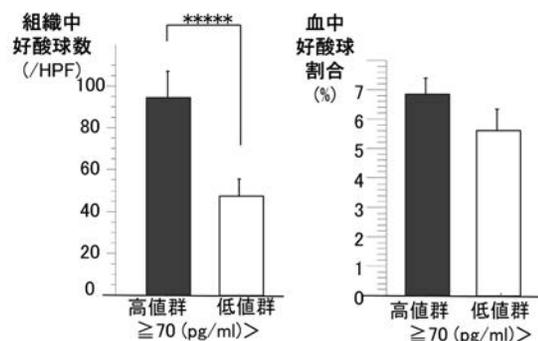


図2 鼻茸患者血清 Eotaxin-3/ CCL26 レベルによる分類と組織中好酸球数 (血中好酸球割合との比較) (\*\*\*\* $p < 0.001$ )

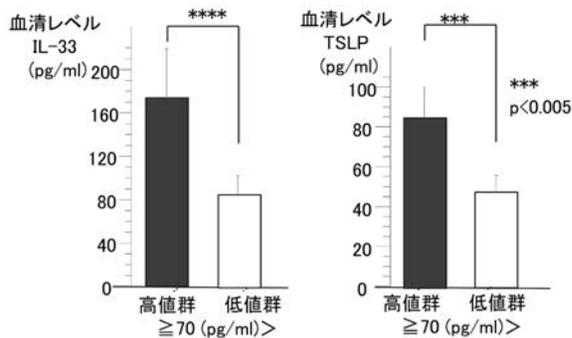


図3 鼻茸患者血清 eotaxin-3/ CCL26 レベルによる分類と上皮障害関連分子  
(\*\*\*\* $p < 0.001$ )

### 考察

ウイルスや微生物に共通した構造 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPS) を認識して誘導されたり、細胞障害によって放出される免疫応答を発動する物質 (アラミン, alarmin) によるシステムを自然免疫系と呼ぶ。抗原のプロテアーゼなどの分子に反応し細胞が障害されると、IL-33、TSLP、IL-25 などが放出される。IL-33 は IL-1 ファミリーに属する分泌型サイトカインであり、気道上皮細胞や血管内皮細胞の核内に局在し細胞外に放出されるアラミンである<sup>2)</sup>。放出された IL-33 はグループ 2 自然リンパ球 (ILC2) を刺激することによって、抗原の関与なしに Th2 サイトカイン産生を誘導する<sup>3)</sup>。更に IL-33 は Th2 細胞を刺激して IL-5 / IL-13 産生を増強し獲得免疫にも関与している。

CD45(+) Lin(-) CD127(+) CD4(-) CD8(-) CRTH2(CD294)(+) CD161(+) 細胞を鼻副鼻腔粘組織の ILC2 として観察すると、鼻茸が存在する群 ( $p=0.002$ )、好酸球浸潤が著明な群 ( $p=0.004$ )、好酸球有意の副鼻腔炎 ( $p=0.001$ )、血中好酸球の多い群 ( $p=0.005$ )、喘息合併群 ( $p=0.03$ ) で優位に増加しており、ILC2 の割合は鼻症状の悪化と関連がみられた<sup>4)</sup>。図 2 は自然リンパ球の分化を示す。鼻茸組織内にはすべての ILC サブセットが NP に存在するが ILC2 が優勢に存在し、末梢血リンパ球、扁桃組織、鼻茸のない副鼻腔粘膜、正常洞と比較して、鼻茸組織内 ILC2 の存在割合は有意に高い<sup>5)</sup>。

IL-33 は ILC2 から IL-5 と IL-13 を大量に産生させる。我々は IL-13 により刺激した線維芽細胞

における Eotaxin-3 産生を観察した。それぞれのヒト鼻茸の薄片から線維芽細胞株を樹立し使用した。IL-13 の存在下での Eotaxin-3 産生は IL-13 の非存在下よりも 240 倍以上強く誘導されたが Eotaxin-1 または Eotaxin-2 の著明な増加は検出できなかった<sup>6)</sup>。今回、Eotaxin-3 高レベル群で IL-33 と TSLP の血漿レベルが有意に高いことを証明した。

再発因子と難治性因子を加味した多変量解析結果より重症度は、軽症、中等症、重症の 3 つに分類され、(1) 重症度分類で中等症以上、または、(2) 好酸球性中耳炎を合併している場合、即ち、①末梢血好酸球が 5% 以上で篩骨洞優位 CT 陰影の存在、②気管支喘息、③アスピリン不耐症、④ NSAID アレルギー、⑤好酸球性中耳炎があれば、「難病の患者に対する医療等に関する法律 (難病法)」指定難病 306 である好酸球性副鼻腔炎の医療費助成の対象となる。抗 IL-4R  $\alpha$  抗体 dupulimab は IL-4R  $\alpha$  鎖を有する IL-4 受容体および IL-13 受容体に作用するが、鼻茸患者に対するランダム化試験 (鼻噴霧ステロイド薬単独と抗体併用) では、実薬群では最初に血清 Eotaxin-3 が 40% 減少、次いで鼻茸サイズスコアが 2.5 減少する。血清総 IgE も 50% 減少するが血中好酸球数は最初やや増加するが変化はほぼ認めない<sup>7)</sup>。自覚症状、CT スコア、鼻腔通気度、嗅力検査で有意な改善が認められ、我々の血漿 Eotaxin-3 の臨床データを反映し矛盾しない結果である。自然リンパ球を視野に入れて自然免疫と獲得免疫を考えながら治療にあたる必要がある。血漿 Eotaxin-3 レベルが内視鏡下手術後の再発や抗体療法の効果を予測するバイオマーカー、エンドタイプとなる可能性が示唆された。Eotaxin-3 をバイオマーカーとした新規治療も期待される。

### 文献

- 1) Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, Asaka D, Takeno S, Ikeda H, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. *Allergy*, 70:995-1003.
- 2) Lamkanfi M, Dixit VM. IL-33 raises alarm.

- Immunity. 2009;31:5-7.
- 3) Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, Kita H. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:671-678.
  - 4) Ho J, Bailey M, Zaunders J, Mrad N, Sacks R, Sewell W, et al. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or eosinophilia. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:394-403.
  - 5) Poposki JA, Klingler AI, Tan BK, Soroosh P, Banie H, Lewis G, et al. Group 2 innate lymphoid cells are elevated and activated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Immun Inflamm Dis.* 2017;5:233-243.
  - 6) Yamada T, Miyabe Y, Ueki S, Fujieda S, Tokunaga T, Sakashita M, et al. Eotaxin-3 as a Plasma Biomarker for Mucosal Eosinophil Infiltration in Chronic Rhinosinusitis. *Front Immunol.* 2019;10:74.
  - 7) Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 315:469-79, 2016.

# CD147はTGF- $\beta$ により誘導される 頭頸部扁平上皮癌細胞の上皮間葉転換に關与する

鈴木真輔、登米 慧、山田武千代

秋田大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

## はじめに

上皮間葉転換 (Epithelial to mesenchymal transition; EMT) は上皮細胞がその細胞極性や周囲細胞との細胞接着機能を失い、遊走、浸潤能を得ることで間葉系様の細胞へと変化するプロセスであり癌の進展に關与することが知られている。これまで TGF- $\beta$  などの EMT 誘導因子に加え、Snail/Slug、Twist1 等 EMT に關与する様々な因子が報告されてきたが、近年、肝細胞癌において CD147 が TGF- $\beta$  によって誘導される EMT に關与することが報告された<sup>1)</sup>。

CD147 は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する膜貫通蛋白質であり、頭頸部癌を含む各種の悪性腫瘍に過剰発現し、腫瘍進展に關与する。我々はこれまでに CD147 が頭頸部癌の腫瘍進展能の亢進に寄与することを報告してきた<sup>2,3)</sup>。また、CD147 阻害による抗腫瘍効果が膀胱癌、悪性黒色腫および頭頸部癌などで確認され治療標的としての可能性が示唆されているが<sup>4)</sup>、CD147 によって誘導される腫瘍進展能の詳細な機序の解明はまだまだ十分ではない。

本研究では、頭頸部扁平上皮癌 (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; HNSCC) の腫瘍進展機序の解明を目的に、CD147 の EMT への關与について検討した。

## 材料と方法

HNSCC 細胞株である FaDu (下咽頭癌扁平上皮癌由来) および SAS (舌扁平上皮癌由来) を用いて実験を行った。まず、TGF- $\beta$  によってこれら

の細胞に EMT および EMT 關連現象が誘導されるかを確認するために、TGF- $\beta$  による細胞形態の変化を顕微鏡下に観察。細胞遊走能の変化を wound healing assay を用いて検討した。また、EMT 誘導の確認のため EMT 關連マーカーの発現の変化を Western blotting で検討。次いで、これらの現象に CD147 が關与するかを検討するため、siRNA を用いて SAS 細胞の CD147 を knock down し、TGF- $\beta$  による EMT 誘導、細胞浸潤能についての検討を行った。

## 結果

**TGF- $\beta$  は HNSCC 細胞の紡錘形態変化を誘導し、細胞遊走能を促進する**

HNSCC 細胞において TGF- $\beta$  が EMT 關連現象を誘導するかを確認するため、細胞形態の変化と細胞遊走能の変化を観察した。この結果、TGF- $\beta$  により頭頸部癌細胞株である FaDu と SAS のいずれにおいても紡錘状の細胞形態変化が認められた (Figure 1)。また、TGF- $\beta$  は FaDu、SAS の細胞遊走能を促進した (Figure 2)。

**TGF- $\beta$  は HNSCC 細胞の EMT を誘導し、CD147 発現を促進する**

これらの EMT 關連現象が実際に EMT によって引き起こされたものかを確認するため、TGF- $\beta$  投与時の EMT 關連マーカーの発現の変化を Western Blotting によって検討した。この結果、上皮系マーカーである E-cadherin の減少と、間葉系マーカーである Vimentin の増加が確認され、

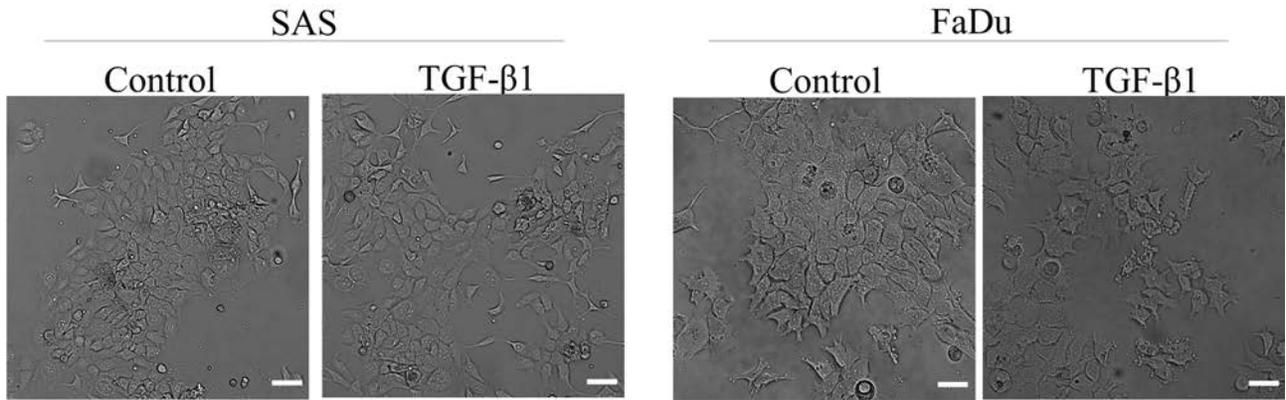


Figure 1. TGF- $\beta$  は HNSCC 細胞の紡錘状形態変化を誘導

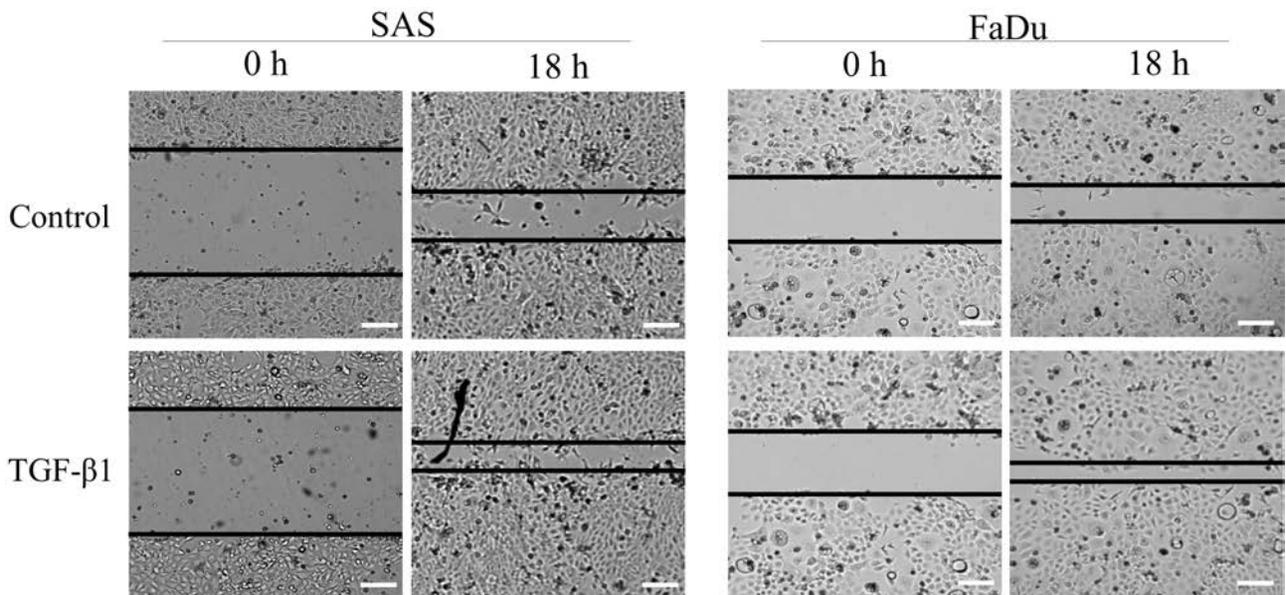


Figure 2. TGF- $\beta$  は HNSCC 細胞の遊走能を亢進

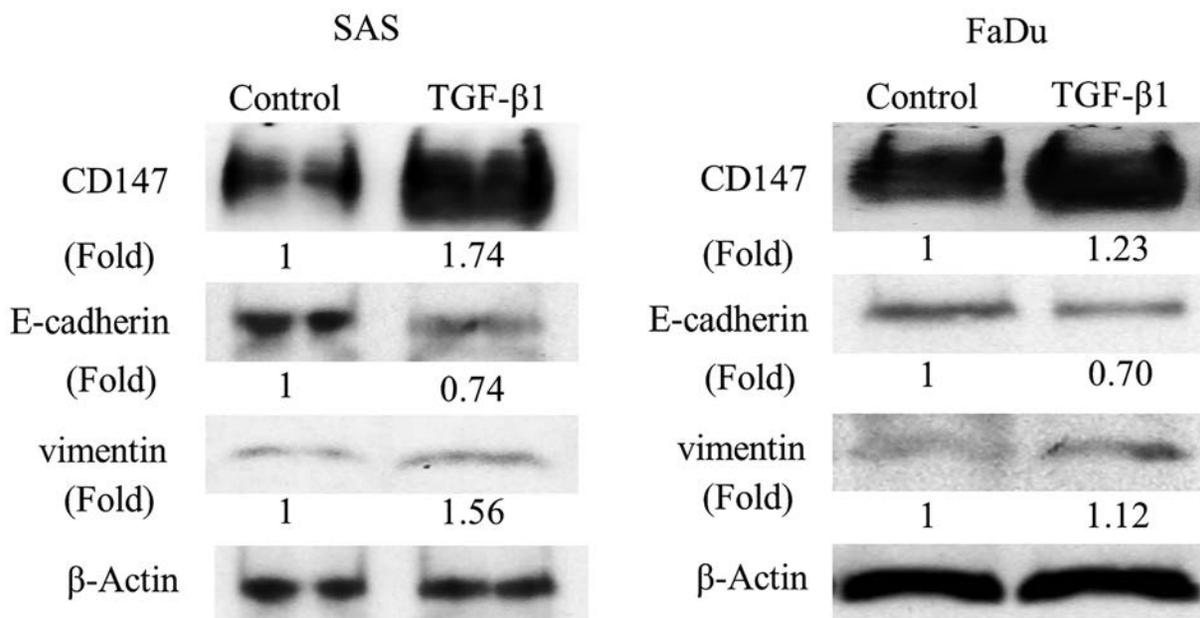


Figure 3. TGF- $\beta$  は HNSCC cell の EMT を誘導し CD147 の発現を促進

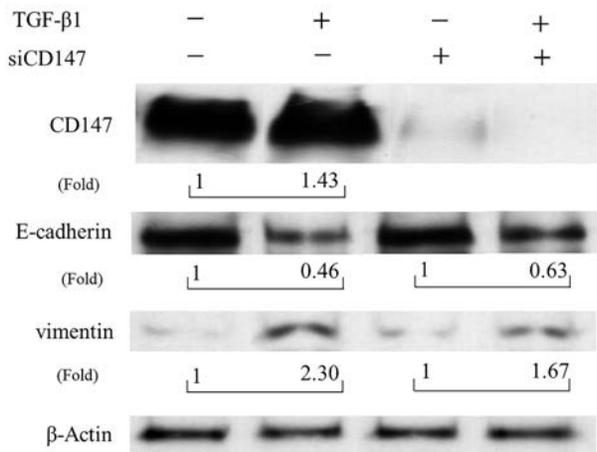


Figure 4. CD147 knock-down は TGF- $\beta$  による EMT 誘導を抑制

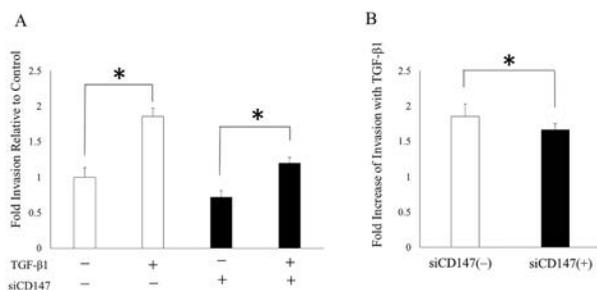


Figure 5. CD147 knock-down は TGF- $\beta$  による細胞浸潤能亢進を抑制

TGF- $\beta$  により HNSCC 細胞の EMT が誘導されていることが確認された。また、これと同時に TGF- $\beta$  投与時に CD147 の発現が上昇していることが確認された (Figure 3)。

### CD147 は TGF- $\beta$ による HNSCC 細胞の EMT 誘導に関与する

TGF- $\beta$  によって HNSCC 細胞の EMT が誘導され、同時に CD147 の発現が促進されることが確認されたが、この CD147 の EMT への関与を検討するため、siRNA を用いて CD147 をノックダウンした SAS 細胞を用いて検討を行った。この結果、CD147 をノックダウンした細胞では、TGF- $\beta$  によって誘導される EMT 関連マーカーの変化が減弱した (Figure 4)。また、TGF- $\beta$  は SAS 細胞の浸潤能も促進することが確認されたが、この細胞浸潤能の亢進も CD147 のノックダウンにより減弱することが確認された (Figure 5)。これらの結果は、CD147 が TGF- $\beta$  によって誘導される HNSCC の EMT に関与することを示唆するものである。

## 考察

今回の研究の結果から、TGF- $\beta$  は HNSCC 細胞の EMT を誘導し、細胞遊走能を亢進することのみならず、CD147 の発現を促進することが確認された。さらに、CD147 のノックダウンはこれらの TGF- $\beta$  によって誘導された HNSCC 細胞の EMT および細胞浸潤能を減弱させることが確認された。これらの結果は、CD147 が TGF- $\beta$  刺激によって誘発される EMT やこれに関連する腫瘍進展能の亢進に部分的な関与を持つことを示唆しており、HNSCC の腫瘍進展の理解のために、CD147 の持つ機能のさらなる解明の必要性を示している。

腫瘍の進行における CD147 の重要性は、HNSCC を含む様々な癌腫で広く観察されている。われわれはこれまでに、CD147 が HNSCC 細胞の浸潤と遊走に重要な役割を果たすことを報告してきた<sup>5,6)</sup>。また臨床的検討でも CD147 の発現が舌癌のリンパ節転移にも関与することを報告したが<sup>7)</sup>、今回の結果から、これらの一因として CD147 による EMT の促進が関与している可能性が示唆された。

CD147 の機能解明は、HNSCC の新たな治療戦略につながる可能性を持ち、今後の研究が期待される。

## 文献

- 1) Ru N-Y, Wu J, Chen Z-N and Bian H: HAb18G/CD147 is involved in TGF- $\beta$  -induced epithelial-mesenchymal transition and hepatocellular carcinoma invasion. *Cell Biol Int* 39: 44-51, 2015.
- 2) Suzuki S, Sato M, Senoo H and Ishikawa K: Direct cell-cell interaction enhances pro-MMP-2 production and activation in co-culture of laryngeal cancer cells and fibroblasts: involvement of EMMPRIN and MT1-MMP. *Exp Cell Res* 293: 259-266, 2004.
- 3) Hanata K, Yamaguchi N, Yoshikawa K, Mezaki Y, Miura M, Suzuki S, Senoo H and Ishikawa K: Soluble EMMPRIN (extra-cellular matrix metalloproteinase inducer) stimulates the migration of HEP-2 human

- laryngeal carcinoma cells, accompanied by increased MMP-2 production in fibroblasts. *Arch Histol Cytol* 70: 267-277, 2007.
- 4) Dean NR, Newman JR, Helman EE et al, Anti-EMMPRIN monoclonal antibody as a novel agent for therapy of head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 15(12):4058-65, 2009
  - 5) Takahashi M, Suzuki S and Ishikawa K: Cyclophilin A-EMMPRIN interaction induces invasion of head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 27: 198-203, 2012.
  - 6) Suzuki S and Ishikawa K: Combined inhibition of EMMPRIN and epidermal growth factor receptor prevents the growth and migration of head and neck squamous cell carcinoma cells. *Int J Oncol* 44: 912-917, 2014.
  - 7) Suzuki S, Honda K, Nanjo H, Iikawa N, Tsuji T, Kawasaki Y, Yamazaki K, Sato T, Saito H, Shiina K, et al: CD147 expression correlates with lymph node metastasis in T1-T2 squamous cell carcinoma of the tongue. *Oncol Lett* 14: 4670-4676, 2017.

# IL-18 ノックアウトマウスにおける NK 細胞に対する IL-12, 15, 18 の機能

岡 直人、岡村春樹、都築建三、阪上雅史

兵庫医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

## はじめに

ナチュラルキラー細胞（以下、NK 細胞）は腫瘍に対する防御において重要な役割を有している。NK 細胞の増殖や機能は抗原やサイトカインなど様々な刺激によって制御されるが、その機序は十分に解明されていない。今回我々は、インターロイキン（以下、IL）18 ノックアウトマウスの脾臓から分離した末梢血単核球より得られた NK 細胞に対して IL-12, 15, 18 を様々な条件で添加して培養し、増殖・表面抗原・細胞内シグナルの伝達・細胞周期の調節・細胞傷害活性について検討を行った。IL-12, 15, 18 と NK 細胞を使ったこれまでの報告においては、3 種類のサイトカインを同時に NK 細胞に添加したプロトコールでの実験がほとんどであり、得られた NK 細胞の活性については上昇するもの<sup>1,2)</sup>が多い。今回我々は、NK 細胞の分化について、これまでよりも詳細なプロセスが存在することを示すことができたため報告する。

## 実験方法

8-10 週齢のオスの IL-18 ノックアウト（以下、KO）マウスにイソフルランによる吸入麻酔下に開腹し、脾臓を採取した。採取した脾臓をスライドグラスを用いてすりつぶし、ACK lysis buffer (500 mmol/L NH<sub>4</sub>Cl, 10 mmol/L KHCO<sub>3</sub>, and 0.1 nmol/L Na<sub>2</sub>EDTA; pH 7.2-7.4) を加えて赤血球を溶解し、得られた末梢血単核球から CD4, CD8, CD19 陽性細胞を除去し、NK 細胞を得た。得られた NK 細胞に対し、図 1 で示すようなプロトコールで実験を行った。

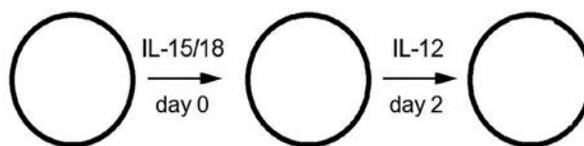


図 1 今回の実験プロトコールを示す。  
使用したサイトカインの濃度はそれぞれ IL-15 (10 ng/ml), IL-18 (100 ng/ml), IL-12 (10 ng/ml)。

## 結果

### (1) NK 細胞の増殖

IL-18KO マウスの NK 細胞において、IL-18 単独による刺激では活発な増殖が得られなかった。IL-15 単独による刺激にて NK 細胞は培養 2 日目まで軽度増殖が得られたが、持続的な増殖ではなかった。しかし、IL-15/18 を組み合わせることで更に強い増殖が得られた。このようにして得られた NK 細胞に対して図 1 に示したように IL-12 にて追加刺激を行うことで増殖は有意に抑制された（図 2）。

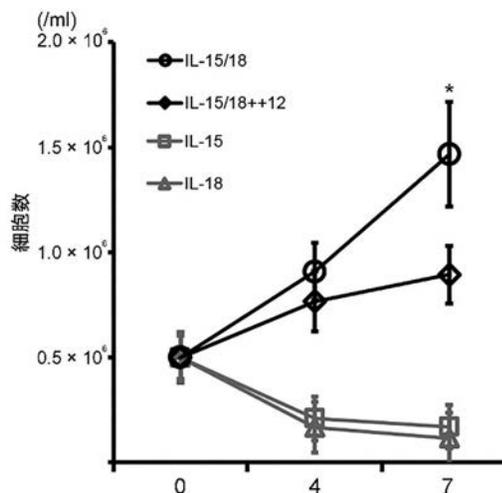


図 2 IL-12 による NK 細胞増殖抑制

(2) IL-12によるNK細胞増殖抑制

NK細胞は恒常的にIL-12受容体を発現しているが、IL-15 and/or IL-18の刺激によってIL-12受容体の発現が増強する(図3a)。これにより、IL-12による細胞内シグナルがより強く伝達する(図3b)。STAT4による細胞内シグナルが伝達すると連動して細胞分裂回数が減少した(図3c)。

(3) サイトカイン刺激によるNK細胞の抗腫瘍活性およびサイトカイン分泌

Yac-1(マウス悪性リンパ腫細胞株)細胞に対するNK細胞の細胞傷害活性を検討した。IL-15/18による刺激でNK細胞の抗腫瘍活性は有意に増強したが、IL-12を添加することでNK細胞の抗腫瘍活性は有意に減弱した(図4a)。抗腫瘍活性の

変化と連動して、IL-12の添加によって抑制性サイトカインであるIL-10を分泌したが、同時に活性型サイトカインであるIFN- $\gamma$ も多量に分泌した(図4b)。

(4) サイトカイン刺激によるNK細胞の抗原変化

IL-15/18による刺激により、DNAM-1, perforin, granzyme Bといった、細胞傷害活性に関わる抗原は増強したが、IL-12による追加刺激にて有意に減弱した(図5a)。NK細胞の細胞傷害活性を抑制するTim-3, RAG-3, CTLA-4については逆の傾向を示した(図5b)。免疫チェックポイント分子の1つであるPD-1はIL-15/18による刺激で強く発現し、IL-12による追加刺激にて発現が弱まった(図5c)。

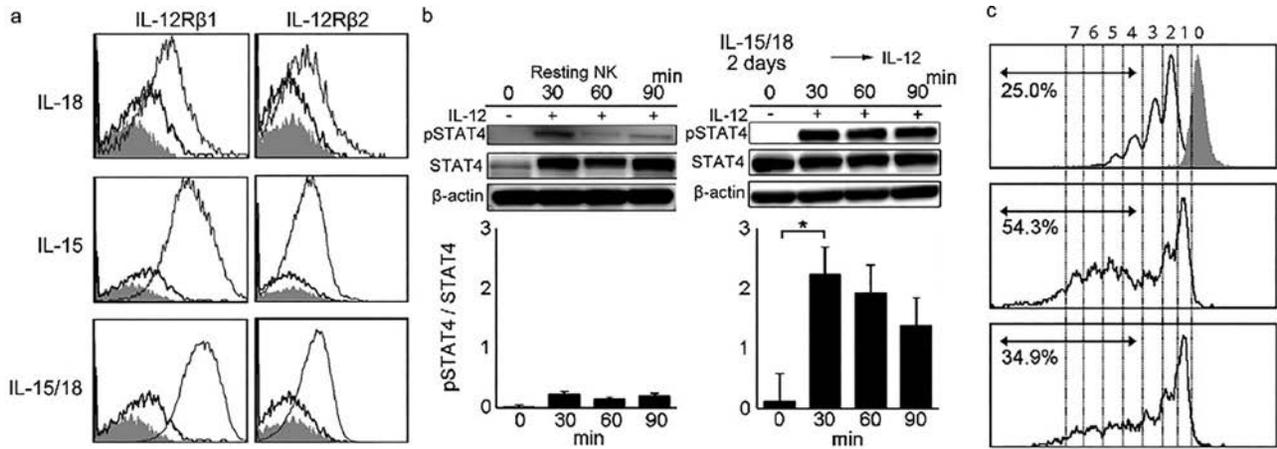


図3 サイトカイン刺激によるNK細胞の抗腫瘍活性およびサイトカイン分泌  
a: flow cytometry b: Western blotting c: CFSE dilution test

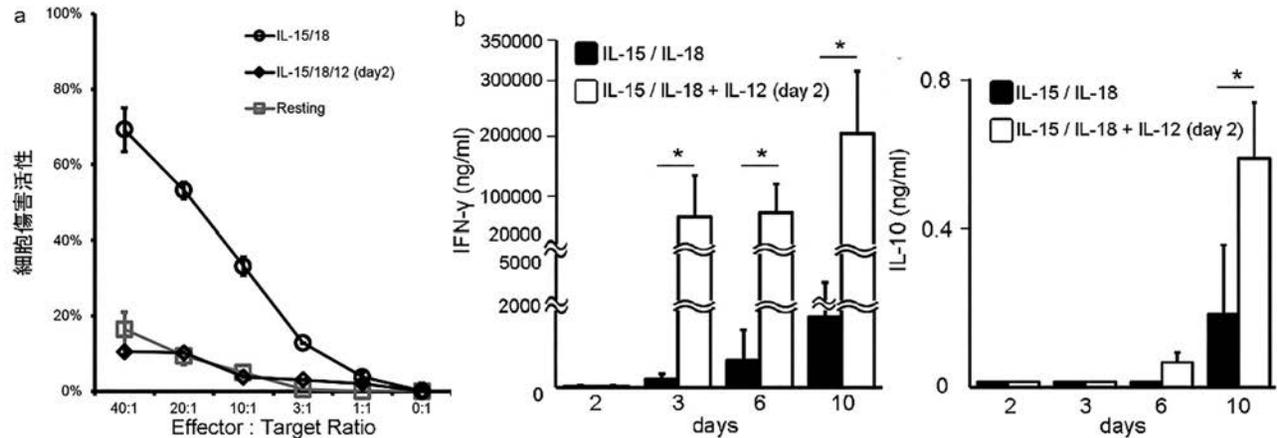


図4 サイトカイン刺激によるNK細胞の抗腫瘍活性およびサイトカイン分泌  
a: 細胞傷害活性アッセイキット b: ELISA法

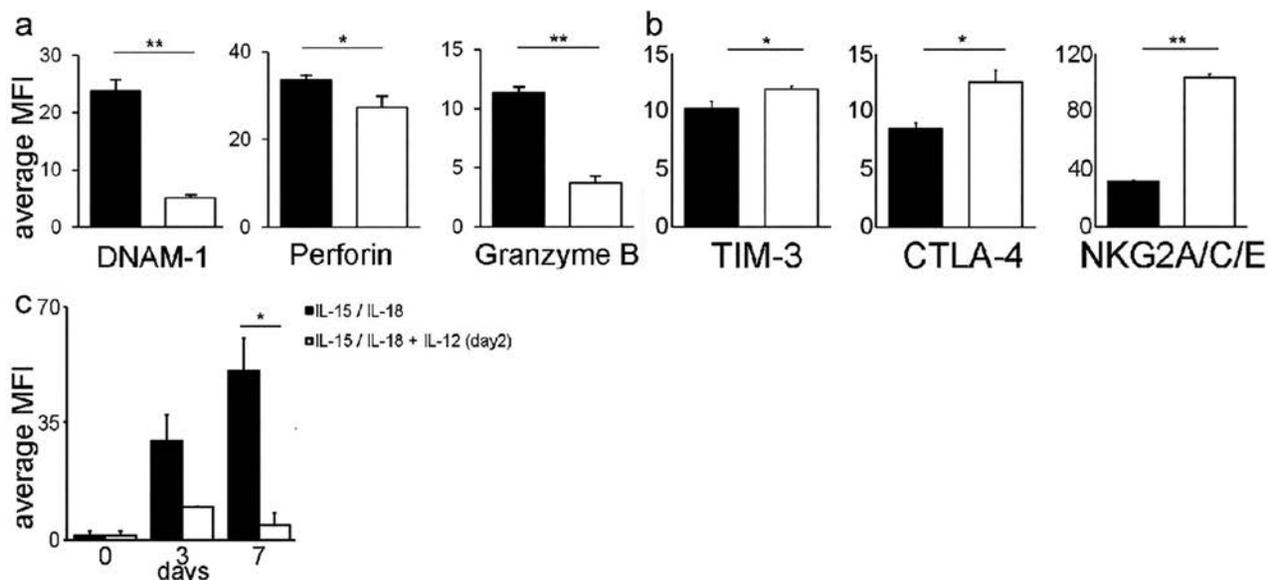


図5 サイトカイン刺激によるNK細胞の抗原変化 (flow cytometry)  
a: 細胞傷害活性を活性化する抗原について示した。  
b: 細胞傷害活性を抑制する抗原について示した。  
c: NK細胞表面のPD-1の発現強度における経時的変化

### 考察

NK細胞をIL-15/18によって刺激すると増殖能や細胞傷害活性の高いNK細胞が産生されるが、IL-12にて追加刺激を行うことで増殖能や細胞傷害活性は抑制され、逆にサイトカイン分泌が促進されること、サイトカイン分泌を行うNK細胞へと最終的に分化するまでに、少なくとも更にもう1つのプロセスがあるものと考えられた。3つのサイトカインを同時に添加することで細胞傷害活性が増強している文献は多く発表されているが、今回我々が得た2種類のNK細胞が混在している状態であると考えられる。

NK細胞の増殖能や細胞傷害活性の変化と連動してNK細胞の有する抗原も同様に变化した。しかし、IL-12による追加刺激にて増強すると思われたPD-1は逆に減弱した。Fernandoら<sup>3)</sup>によると、頭頸部癌患者の標本内にはPD-1を強発現したNK細胞が浸潤している傾向があり、更に頭頸部癌患者にnivolumabを投与し、PD-L1/PD-1の結合を阻害することでcetuximabの効果が増強された。このことから、PD-1が強発現しているNK細胞は慢性的に細胞傷害活性が高い型のNK細胞であり、癌細胞へと浸潤する能力も高い型であると考えられる。

IL-12をターゲットにしたNK細胞による癌治療も考えられるが、更なる詳細な機序の解明のためにはin vivoでの検討やヒトNK細胞での検討が必要である。

### 文献

- 1) Lusty E, Poznanski SM, Kwofie K, et al (2017) IL-18/IL-15/IL-12 synergy induces elevated and prolonged IFN- $\gamma$  production by ex vivo expanded NK cells which is not due to enhanced STAT4 activation. *Mol Immunol* 88:138-147. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.06.025>
- 2) Zhuang L, Fulton RJ, Rettman P, et al (2019) Activity of IL-12/15/18 primed natural killer cells against hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 13:75-83. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9909-3>
- 3) Concha-Benavente F, Srivastava RM, Kansy B, Ferris RL (2015) PD-1 is a marker of activation on tumor infiltrating NK cells in head and neck cancer. *J Immunother Cancer* 3:P398. <https://doi.org/10.1186/2051-1426-3-S2-P398>

# 甲状腺癌細胞株に対する放射線療法と レンバチニブの相乗効果

鈴木 健介<sup>1)</sup>、宇都宮 啓太<sup>2)</sup>、神田 晃<sup>1)</sup>、小林 良樹<sup>1)</sup>、河野 由美子<sup>2)</sup>、  
澤田 俊輔<sup>1)</sup>、尹 泰貴<sup>1)</sup>、Dan Van Bui<sup>1)</sup>、谷川 昇<sup>2)</sup>、岩井 大<sup>1)</sup>

1) 関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) 関西医科大学 放射線科

## はじめに

分化型甲状腺がん（乳頭癌および濾胞癌）は一般に予後良好とされるが、高リスク群（進行癌）では局所再発や遠隔転移がしばしば認められる。再発・転移性甲状腺がんの治療選択肢として再手術と放射性ヨウ素（<sup>131</sup>I）内用療法があるが、高リスク群の10年生存率は60～70%に留まる。さらに2014年から分子標的薬（ソラフェニブやレンバチニブなど）が保険適応となり、一定の延命効果を示すものの十分とは言えない<sup>1)</sup>。頭頸部扁平上皮がんにおいては化学放射線療法や分子標的薬併用放射線療法が奏効しており、甲状腺がん再発巣に対しても同様の治療を行えば、より高い治療効果を得られることが推察されるが、分子標的薬と放射線療法の相乗効果はこれまで検討されていない。そこで本研究では、甲状腺がん細胞株を用いた *in vitro* の実験において、放射線外照射と分子標的薬（レンバチニブ）の併用療法をおこない、その相乗効果を検討した。

## 対象と方法

①放射線外照射とレンバチニブの併用による細胞増殖抑制効果の検討

甲状腺がん細胞株（K-1, FTC-133：いずれも ECACC より購入）をそれぞれ専用の培地を用いてフラスコに数日間培養したのち、Accutase<sup>TM</sup> で剥離し、 $0.5 \sim 1 \times 10^6/\text{ml}$  の細胞浮遊液に対し、ガンマセル放射線照射器（<sup>137</sup>Cs）を用いた外照射（0, 3, 6, 9Gy）を行い、照射後の細胞を25cm<sup>2</sup>

フラスコに  $0.05 \sim 0.2 \times 10^6$  の細胞数で播種した。翌日よりレンバチニブを  $3 \mu\text{M}$ ,  $10 \mu\text{M}$ ,  $20 \mu\text{M}$  の各濃度（コントロールとして0.1% DMSO）で投与し、放射線外照射単独群、レンバチニブ単独群、両者併用群の細胞増殖率を線量別、経時的に評価した。細胞数計測はトリパンプルー法にて生細胞を計測し、播種時の細胞数を1として計測時点で何倍に増えたか（Replication Rate）を細胞増殖率として算出した。

## ②腫瘍細胞のアポトーシス解析

照射なしと放射線外照射（3Gy）後の細胞を75cm<sup>2</sup> フラスコに  $0.3 \times 10^6$  の細胞数で播種し、翌日よりレンバチニブを  $3 \mu\text{M}$ ,  $20 \mu\text{M}$  の各濃度（コントロールとして0.1% DMSO）で投与し、細胞播種後7日目の腫瘍細胞のアポトーシスにつき、AnnexinV、7-AAD を指標にフローサイトメトリー（FACS Calibur）を用いて解析をおこなった。

## 結果

①放射線外照射とレンバチニブの併用による細胞増殖抑制効果

K-1 細胞株を用いた細胞増殖率の結果を図1に示す。照射後7日目において放射線外照射単独、レンバチニブ単独群のいずれも用量依存的に細胞増殖抑制効果を認めしたが、両者の併用群において特に細胞増殖抑制効果は顕著であり、低線量（3Gy）のみでも併用療法による相乗効果が示唆された（図1）。FTC-133 細胞株においても同様の結果であり、放

射線外照射とレンバチニブの併用群において特に細胞増殖抑制効果を認めた (Data not shown)。

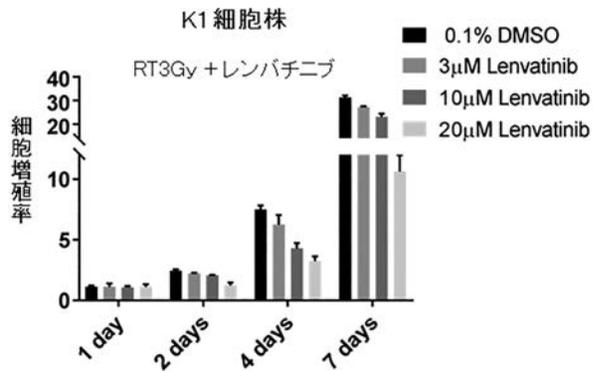


図1. 甲状腺癌細胞株 (K-1) に対する分子標的薬併用放射線療法による細胞増殖率の抑制。放射線外照射 (3Gy) とレンバチニブの併用により細胞増殖抑制効果を認めた。

## ②腫瘍細胞のアポトーシス解析

アポトーシス解析においては、K-1、FTC-133 いずれの細胞株においても、放射線外照射 (3Gy) と 20 μ M レンバチニブの併用でアポトーシス細胞が有意に上昇した (Data not shown)。

## 考察

近年、レンバチニブなどの分子標的薬が登場し、甲状腺がんに限定的ながら効果のあることが示されてきた<sup>1)</sup>。臨床の現場において、レンバチニブと放射線外照射の併用により効果が増強された症例

が散見され<sup>2)</sup>、甲状腺癌再発巣に対しても分子標的薬併用放射線療法 (放射線源として<sup>131</sup>Iあるいは外照射) が有効である可能性がある。今回、我々の甲状腺癌細胞株を用いた *in vitro* の実験において、放射線外照射とレンバチニブの併用療法による腫瘍細胞増殖抑制効果が示され、両者の併用により有意にアポトーシスが誘導されることが明らかとなった。これらの結果からは放射線療法とレンバチニブの相乗効果が示唆されるが、併用療法による相乗効果のメカニズムの解明と、臨床応用にはさらなる検討が必要である。今後の研究のさらなる発展により、甲状腺癌に対する新しい治療法の開発に繋がることが期待される。

## 謝辞

本研究は大阪基礎医学研究奨励会および関西医科大学耳鼻咽喉科研究助成会の援助を受けた。

## 文献

- 1) Schlumberger M, et al. (2015) Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 372(7):621-630.
- 2) 和田 優, et al. (2016) 切除不能甲状腺原発扁平上皮癌に対して、lenvatinib に放射線外照射を併用し良好な局所制御が得られた 1 例. *臨床放射線* 61(7):953-958.



hbc  
human health care



## 患者様の想いを見つめて、 薬は生まれる。

顕微鏡を覗く日も、薬をお届けする日も、見つめています。  
病気とたたかう人の、言葉にできない痛みや不安。生きることへの希望。  
私たちは、医師のように普段からお会いすることはできませんが、  
そのぶん、患者様の想いにまっすぐ向き合っていたと思います。  
治療を続けるその人を、勇気づける存在であるために。  
病気を見つめるだけでなく、想いを見つめて、薬は生まれる。  
「ヒューマン・ヘルスケア」。それが、私たちの原点です。

ヒューマン・ヘルスケア企業 エーザイ



エーザイはWHOのリンパ系フィラリア病制圧活動を支援しています。

患者さん自らが持つ免疫力を、  
がん治療に大きく生かすことはできないだろうか——。  
小野薬品とブリストル・マイヤーズ スクイブは、  
従来のがん治療とは異なる  
「新たながん免疫療法」の研究・開発に取り組んでいます。

 小野薬品工業株式会社

 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

2018年3月作成



私の免疫力に、  
がんと闘う力を。



Immuno-Oncology

未来をひらくがん免疫療法



処方箋医薬品<sup>注</sup>

薬価基準収載



鼓膜穿孔治療剤

**リティンパ<sup>®</sup> 耳科用250 $\mu$ gセット**

Retympa<sup>®</sup>

トラフェルミン (遺伝子組換え) 製剤



ウィルソン病治療剤 (銅吸収阻害剤) ・ 低垂鉛血症治療剤

薬価基準収載



**ノベルジン<sup>®</sup> 錠25mg・50mg**

酢酸亜鉛水和物製剤 NOBELZIN<sup>®</sup> Tablets 25mg・50mg

創薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>



注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

【効能・効果】、【用法・用量】、【用法・用量に関連する使用上の注意】、【禁忌を含む使用上の注意】等については、製品添付文書をご参照ください。

**Nobelpharma**

製造販売元

**ノーベルファーマ株式会社**

東京都中央区新川 1-17-24

[資料請求先・製品情報お問い合わせ先]

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター

フリーダイヤル：0120-003-140



気管支喘息治療剤 季節性アレルギー性鼻炎治療剤  
慢性荨麻疹治療剤

(ヒト化抗ヒトIgEモノクローナル抗体製剤) 薬価基準収載

**ゾレア<sup>®</sup> 皮下注**  
75mg/150mg シリンジ

**Xolair** オマリズマブ (遺伝子組換え) 注射剤

生物由来製品 創薬 処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については製品添付文書をご参照ください。

**NOVARTIS**

製造販売

**ノバルティス ファーマ株式会社**

東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

(文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30 (祝祭日及び当社休日を除く)

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

2020年1月作成

# 「健康」と「幸せ」を すべての人に届けたい

こころからの笑顔と幸せな未来。  
確かな安心を健康というカタチにして  
世界へ届けたい。



H A P P I N E S S F O R L I F E



興和株式会社

東京都中央区日本橋本町三丁目4番14号



アレルギー性疾患治療剤  
処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること) **薬価基準収載**

**B ビラノア錠 20mg**  
**Bilanoa® tablet 20mg** ビラスチン錠

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」  
等については添付文書をご参照ください。

製造販売元  
資料請求先  
(医薬品情報課)



大鵬薬品工業株式会社  
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27  
TEL.0120-20-4527 <https://www.taiho.co.jp/>

提携先  FAES FARMA スペイン

2017年11月作成



MED<sup>®</sup>EL

Made for easyMRI  
MED-EL Hearing Implants



### VIBRANT SOUNDBRIDGE System

VORP503 SAMBA オーディオプロセッサ  
従来の治療法にはなかった人工中耳システム

- ・1.5 テスラの条件付き MRI 対応
- ・RW カブラに加え、新たなデザインの新 Clip カブラ、OW カブラにより手術にフレキシビリティを
- ・SAMBA オーディオプロセッサはアワードデザインと、高度な聞こえのテクノロジーを融合



販売名：メドエル人工中耳VORP503 医療機器承認番号：229008Z00020000  
販売名：メドエルオーディオプロセッサSAMBA 医療機器承認番号：228008Z00035000

選任製造販売

**MED<sup>®</sup>EL**  
メドエルジャパン株式会社

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-1-20  
お茶の水ユニオンビル5階  
TEL: 03-5283-7266 (代表) FAX: 03-5283-7265  
<http://www.medel.com/jp/>

hearLIFE

### SYNCHRONY 人工内耳システム

マグネットを取り外さずに3.0テスラのMRI撮影が可能

- ・マグネットが磁場に合わせて自動回転し自ら適切な位置を決める
- ・これによりマグネットを取り外さずに3.0テスラのMRI撮影が可能に



自然なきこえをその手に

販売名：メドエル人工内耳SYNCHRONY 医療機器承認番号：229008Z00023000

メドエルジャパン カスタマーサポートダイヤル (24時間対応)

0120-30-4133 さーよいみみ e-mail [info@mlj-direct.com](mailto:info@mlj-direct.com)  
FAX 03-5283-7694

部品購入専用WEBサイト メドエルダイレクト  
<http://mlj-direct.com/>

# 生きる喜びを、もっと

Do more, feel better, live longer.

GSKは、より多くの人々に  
「生きる喜びを、もっと」を届けることを  
存在意義とする科学に根差した  
グローバルヘルスケアカンパニーです。

<http://jp.gsk.com>



グラクソ・スミスクライン株式会社

Kyorin 



薬価基準収載  
処方箋医薬品<sup>※</sup>  
持続性選択H<sub>1</sub>受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤  
**デザレックス錠 5mg**  
**Desalex<sup>®</sup> Tablets 5mg**  
デスロラタジン錠 (注)注意-医師等の処方箋により使用すること  
効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

発売元  
**杏林製薬株式会社**  
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地  
(資料請求先:くすり情報センター)

プロモーション提携  
**科研製薬株式会社**  
東京都文京区本駒込2丁目28-8  
(資料請求先:医薬品情報サービス室)

製造販売元  
**MSD株式会社**  
〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12

作成年月:2017.12



アレルギー性疾患治療剤  
**ルパフィン錠 10mg**  
**RUPAFIN Tablets 10mg** (ルパタジンマル酸塩錠)  
処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。



販売(文献請求先及び問い合わせ先)  
**田辺三菱製薬株式会社**  
大阪市中央区道修町3-2-10

製品情報に関するお問い合わせ  
TEL:0120-763-260(くすり情報センター)  
販売情報提供窓口に関するご意見  
TEL:0120-268-571



製造販売元  
**帝國製薬株式会社**  
香川県高松市三本松567番地

2020年2月作成

makichie

ワイヤレス充電式・リチウムイオン電池採用!

# 充電式補聴器テレーズ耳かけ型

Made In Japan



日々の  
電池交換  
不要

挿すだけ  
簡単充電

自動  
プログラム  
切り換え

マキチエ株式会社

TEL:03-3277-2544

FAX:03-3277-3702

〒103-0027 東京都中央区日本橋 3-2-3 ユニバース第一ビル <https://www.makichie.co.jp/>

令和2年6月 発行  
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1  
関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室内  
耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会  
TEL 072-804-0101  
FAX 072-804-2069

発行者 岩井大  
印刷所 水三島紙工株式会社  
〒536-0006 大阪市城東区野江1-16-4  
TEL 06-6932-1261  
FAX 06-6935-2055