

耳鼻咽喉科ニューロサイエンス

Vol. 35



第38回 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会記録集

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14年8月24日より適用する。
本会則は平成24年5月12日より適用する。
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）

山田武千代（秋田大）

太田 伸男（東北医薬大）

田渕 経司（筑波大）

塩谷 彰浩（防衛医大）

小林 一女（昭和大）

櫻井 大樹（山梨大）

將積日出夫（富山大）

三輪 高喜（金沢医大）

曾根三千彦（名古屋大）

中田 誠一（藤田医大）

清水 猛史（滋賀医大）

猪原 秀典（大阪大）

角南貴司子（大阪市大）

丹生 健一（神戸大）

羽藤 直人（愛媛大）

竹野 幸夫（広島大）

原 浩貴（川崎医大）

中川 尚志（九州大）

梅野 博仁（久留米大）

鈴木 正志（大分大）

山下 勝（鹿児島大）

松原 篤（弘前大）

欠畑 誠治（山形大）

室野 重之（福島医大）

小澤 宏之（慶応大）

三澤 清（浜松医大）

山嵜 達也（東京大）

肥塚 泉（聖マリ医大）

工 穰（信州大）

藤枝 重治（福井大）

岩崎 真一（名市大）

藤本 保志（愛知医大）

竹内 万彦（三重大）

大森 孝一（京都大）

土井 勝美（近畿大）

都築 建三（兵庫医大）

星川 広史（香川大）

藤原 和典（鳥取大）

坂本 達則（島根大）

坂田 俊文（福岡大）

折田 頼尚（熊本大）

鈴木 幹男（琉球大）

野中 学（東女医大）

香取 幸夫（東北大）

西野 宏（自治医大）

大久保公裕（日本医大）

松本 文彦（順天堂大）

山下 拓（北里大）

堀井 新（新潟大）

小川 武則（岐阜大）

吉崎 智一（金沢大）

楯谷 一郎（藤田医大）

北原 紘（奈良医大）

平野 滋（京府医大）

保富 宗城（和医大）

武田 憲昭（徳島大）

兵頭 政光（高知大）

安藤 瑞生（岡山大）

山下 裕司（山口大）

倉富勇一郎（佐賀大）

鈴木 秀明（産業医大）

熊井 良彦（長崎大）

東野 哲也（宮崎大）

順不同

幹事・・・・・・日高浩史（関西医大） 八木正夫（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 - 0100 内線2650

第38回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会を終えて

第38回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会会長

秋田大学 耳鼻咽喉科頭頸部外科

山田 武千代



第38回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会は、現地開催にこだわり秋田大学耳鼻咽喉科頭頸部外科教室の担当で1年間延期とさせて頂いておりました。大阪を離れ初めての地方開催で、秋田市にぎわい交流館 AU（あう）で感染対策に気を配りハイブリッド開催、全国から多くの演者の先生方が秋田に来られることを夢見て準備をすすめておりました。秋田藩の久保田城跡を整備した「千秋公園」入り口にある会場隣接の「大手門の堀」には、淡いピンクや白の「蓮の花」が咲き誇り、7色に輝くLED照明で艶やかにライトアップ、音と光のイルミネーションショー、秋田の食の魅力を発信する「LOTUS FESTIVAL」も当日開催されましたが、COVID-19 全国の感染増加により秋田大学より直前に厳しい指導を受け、残念ながら完全遠隔での開催となり皆様に大変なご迷惑をおかけしました。

完全遠隔での開催となりましたが、令和3年8月21日土曜日は、一般演題26題、参加者数75名と大変多くの先生方が大会を盛り上げてくださり、座長をお願いした先生方の御支援によりディスカッションも活気溢れる状況となりました。心より厚く御礼申し上げます。

一般演題では、めまい5演題、聴神経・顔面神経3演題、内耳6演題、鼻・副鼻腔4演題、頭頸部がん4演題、口腔咽頭・嚥下・気管4演題とほぼすべての分野が網羅され、特別講演Ⅰでは、学習院大学理学部生命科学科の柳茂教授の「ミトコンドリアと疾患」と題して、MITOLの分子メカニズム、若返り、化粧品開発まで創薬の魅力あるお話を賜りました。特別講演Ⅱでは、神戸大学大学院生理学・細胞生物学の内匠透教授に「自閉症スペクトラム症と耳鼻咽喉科」と題して、自閉症マウス、D-セリンの低下、シナプスの異常、自閉症スペクトラム症の解明など、全く分からないことを解明していく最先端研究の進展に魅了されました。

耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会は、特に若い先生方が臨床研究・基礎研究を発表する機会場として今日まで続いており、秋田大学が今回主催させて頂く機会を頂戴し大変有難く思っております。また、お忙しい中、原稿執筆をご快諾下さいました先生方に心より重ねて御礼申し上げます。

個展も開く医学部医学科5年の学生さんに“内耳有毛細胞”の開催用看板の絵を頼んでおりましたが、使用することができず、今回、本誌の一部として掲載させていただきました。

目次

第38回 研究会

特別講演Ⅰ 【座長：山田武千代（秋田大学）】

「ミトコンドリアと疾患」

柳 茂

特別講演Ⅱ 【座長：藤枝重治（福井大学）】

自閉スペクトラム症と耳鼻咽喉科

内匠 透

イブニングセミナー【座長：岩井 大（関西医科大学）】

「抗ヒスタミン薬の使い方」

山田武千代

第1群 【座長：將積日出夫（富山大学）、北原 紘（奈良医大）】

1. 原因不明のめまい症として紹介された症例の結果と考察

西川大祐、植田景太、伊藤妙子、乾 洋史、北原 紘

2. めまい難聴を繰り返す疾患と内耳造影 MRI によるうちリンパ腫陽性率

藤田裕人、小泉敏三、伊藤妙子、乾 洋史、北原 紘

3. 健常者における v-HIT 検査 (EyeSeeCam®) による垂直半規管検査方法の違いによる比較

望月文博、伊藤友祐、笹野恭之、小森 学、肥塚 泉

4. 慢性めまいに対するめまいのリハビリテーションの有用性の検討（第二報） -AMED「難治性めまいの診断法とめまい指導の有用性に関する研究班」 多施設共同研究-

滝井康司、山田貴裕、大井祐太郎、高倉大匡、將積日出夫、宮本康裕、肥塚 泉
.....

5. 補聴器装用が高齢感音難聴者の平衡機能に及ぼす影響の解明

二宮千裕、佐藤宏昭

第2群【座長：羽藤直人（愛媛大学）】

6. 聴神経腫瘍における耳小骨筋反射欠如率～音響刺激周波数別の解析について

日高浩史、杉田侑己、片岡大輔、三谷彰俊、福井英人、小西将矢、八木正夫、
鈴鹿有子、岩井 大

7. 当科における聴神経腫瘍症例の検討

木村幸弘、岡本昌之、藤枝重治

8. 末梢性顔面神経麻痺表情筋回復後の電気味覚検査および耳小骨筋反射について

佐藤輝幸、東海林史、鈴木貴博、野口直哉、山崎宗治、舘田 豊、白根しおん、
太田伸男

第3群【座長：山下裕司（山口大学）田淵経司（筑波大学）】

9. ミトコンドリア病（MELAS）症例における聴力経過の検討

岡本昌之、木村幸弘、藤枝重治

10. 音響障害におけるアルドース還元酵素阻害薬の保護効果の検討

柳園昂太、松本 信、田中秀峰、廣瀬由紀、田淵経司

11. 内耳有毛前駆細胞における Foxo3 および増殖因子シグナルを介した繊毛形成の亢進

角木拓也、大和田築、中野雅也、小島 隆、高野賢一

12. マウス内耳における出生後の RANK および RANKL の発現

勝見さち代、江崎伸一、岩崎真一

13. 培養卵形嚢を用いたフルクトースによる AGE 産生モデルの作成の検討

狩野有加莉、菅原一真、津田潤子、橋本 誠、山下裕司

14. 骨粗鬆症モデルマウスにおける骨粗鬆症治療薬の耳石形態変化への影響

中田貴大、岡田昌浩、羽藤直人

第5群【座長：清水猛史（滋賀医科大学）高野賢一（札幌医科大学）】

15. 嗅上皮傷害マウスにおける脂肪幹細胞経鼻移植の検討

石倉友子、志賀英明、中村有香、蟹谷貴子、石垣靖人、三輪高喜

16. 卵巣摘出マウスにおける当帰芍薬散の嗅覚再生能の検討

熊井理美、志賀英明、山田健太郎、石倉友子、中村有加里、三輪高喜

17. 粘膜上皮 K⁺ 応答の非接触性振動圧刺激による変化

三輪正人、高田弘弥、村上亮介、古家喜四夫、曾我部正、小川 令

18. スギ花粉症に対する Toll like Receptor4 アゴニストの有用性の検討

松本晃治、神前英明、清水猛史

第6群【座長：平野滋（京都府立医科大学）松原篤（弘前大学）】

19. 単純ヘルペスウイルス HF10 の頭頸部扁平上皮癌への抗腫瘍効果
江崎伸一、勝見さち代、岩崎真一
20. EBV-status に基づく上咽頭癌症例の臨床的検討
緑川 伸、中村千紘、工藤直美、松原 篤、工藤和洋、水上浩哉
21. 希少糖 D-Allose の抗腫瘍効果 ―臨床応用に向けた今後の取り組み
星川広史、寒川 泰、大内陽平
22. レンバチニブ併用放射線療法を用いた甲状腺癌治療に向けての基礎研究
鈴木健介、岩井 大、宇都宮啓太、河野由美子、小林良樹、Dan Van Bui、
澤田俊輔、尹 泰貴、三谷彰俊、福井研太、酒井 遥、谷川 昇、
神田 晃

第7群【座長：三輪高喜（金沢医大）鈴木真輔（秋田大学）】

23. 咽頭喉頭部と舌粘膜における化学受容器の比較検討
○任 智美、西井智子、都築建三
24. 干渉波電気刺激による脳幹嚙下ニューロンに対する効果
○平野 滋、杉山庸一郎、梅崎俊郎
25. 神経筋疾患を模した運動モデルを用いた嚙下物の挙動の検討
○太田 淳、川瀬哲明、香取幸夫
26. Extracellular signal-regulated kinase 経路阻害による気管狭窄マウスモデルの狭窄
予防効果
○木村朱里、山下 拓

「ミトコンドリアと疾患」

柳 茂

学習院大学 理学部・生命科学科 教授

ミトコンドリアの機能異常は、老化や代謝異常を背景とする様々な疾患に関連しています。私たちはミトコンドリア外膜を4回貫通するユビキチンリガーゼ MITOL を同定し、MITOL がミトコンドリアの形態を制御していることや品質管理を担っていること、さらにはミトコンドリアと小胞体との接着構造の形成を制御していることなどを報告し、MITOL がミトコンドリア動態の中心的な調節酵素であることを明らかにしてきました。本講演では、ミトコンドリア膜上のユビキチン化を介したシグナル伝達応答の生理機能を通して、エネルギー産生だけではないミトコンドリアの多彩な役割を概説し、病態との関連およびミトコンドリアを標的にした創薬開発を紹介します。

自閉スペクトラム症と耳鼻咽喉科

内匠 透

神戸大学大学院 生理学・細胞生物学 教授

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder, ASD) は社会性の障害を中心とする精神神経疾患である。最近患者数は急増しており2%に近い数字が出され、文科省の調査では、小中学校の児童・生徒においてもっと驚くべき数字が出ている。直接、耳鼻咽喉科の対象になる疾患ではないが、新しい診断基準 (DSM-5) で明確にされた「感覚過敏や鈍磨」は耳鼻咽喉科診療の上でも重要な診断基準である。歯科では障害歯科があるにもかかわらず、耳鼻科には障害耳鼻科は見当たらないが、ASD に代表される発達障害の患者に対しては、医師側がその意識を持って対応していく必要がある。本講演では、ヒト ES 細胞やマウスモデルを用いた ASD に関する基礎的研究知見を紹介する。

「抗ヒスタミン薬の使い方」

山田武千代

秋田大学大学院 耳鼻咽喉科頭頸部外科

脳内移行のより少ない非鎮静性抗ヒスタミン薬は理想的な抗ヒスタミン薬治療として用いられ、アレルギー疾患への長期投与の治療効果も高い。イブニングシンポジウムでは、鼻アレルギー診療ガイドラインと治療アルゴリズム、コロナ禍におけるアレルギー疾患の診断と治療、COVID-19 とアレルギー性鼻炎、アレルギー性鼻炎患者労働生産性低下による経済的損失、アレルゲン免疫療法と COVID-19 の免疫学的変化、抗原特異的 IgE と RNA ウィルス、舌下免疫療法での免疫学的変化と抗体療法、咳嗽の分類とアレルギー性鼻炎、生物学的製剤の効果について述べる。

原因不明のめまい症として 紹介された症例の結果と考察

西川大祐^{1,2)}、植田景太²⁾、伊藤妙子²⁾、乾 洋史^{2,3)}、北原 紘²⁾

- 1) 近畿大学奈良病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科
- 2) 奈良県立医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科
- 3) いぬい耳鼻咽喉科

1. はじめに

本研究の目的は原因不明のめまい症として紹介されためまい症例に対して、最終的に正確な確定診断を下すため、詳しい問診と耳科・神経耳科学的検査を短期入院の間に実施した。

2. 対象と方法

本研究は日本生命病院、奈良県立医科大学における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。

2014年から2020年までに原因不明のめまい症として紹介を受け、短期入院検査の実施に同意した240症例を対象とした。全症例につき、caloric test (C-test)、video head impulse test (vHIT)、vestibular evoked cervical myogenic potentials (cVEMP)、subjective visual vertical (SVV)、inner ear magnetic resonance imaging (ieMRI)、Schellong test (S-test) および self-rating questionnaires of depression score (SDS) 等を実施した。

3. 結果

原因不明のめまい症として紹介されためまい症例に対して、詳しい問診と耳科・神経耳科学的検査を短期入院の間に実施した問診と検査の結果から、最終的に下した確定診断は以下の通りであった(図1)。benign paroxysmal positional vertigo (BPPV: 107/240; 44.6%)、orthostatic dysregulation (OD: 56/240; 23.3%)、vestibular peripheral disease

(VPD: 25/240; 10.4%)、vestibular migraine (VM: 14/240; 5.8%)、Meniere's disease (MD: 12/240; 5.0%)、gravity perception disturbance (GPD: 10/240; 4.2%)、psychogenic vertigo (Psycho: 10/240; 4.2%) および unknown (Unknown: 6/240; 2.5%)。

4. 考察

それぞれの疾患において、なぜ紹介元で原因不明になったのか、診療対策について考察する。本研究結果の表1を参考にされたい。

BPPV患者において、剥離耳石量および頭部運動量によりめまい性状の強弱、眼振発現の強弱は左右される^{1,2)}。したがって、診察時および検査時に典型的な症状、所見が認められないBPPV患者が少なからず存在すると考えられる^{3,4)}。高齢、女性、なかなか治らない誘発性浮動感という因子から、BPPVがめまいの原因ではないかと疑う姿勢が必要となる。繰り返しの眼振検査で頭位/頭位変換眼振を検出する、ヘッドアップ就寝を指導して症状が軽快するなら、BPPVと治療的診断して良いと考える^{5,6)}。

OD患者において、多忙な外来診察時に、めまいセンターでは必ずしも血圧を測ることができない。ましてや、仰臥位から立位変換させてのシェロング試験までしない場合が多い。また、ODであっても、体調によっては測定時にたまたまシェロング陰性となることがある。一般的にODは若年女性患者に多い傾向があるが、注意すべきは中高年の高血圧患者で降圧薬内服中にODが起こることが

多々ある。頭部を高い位置において長時間保持すると脳貧血になりやすいので、症状としてはなかなか治らない誘発性浮動感となる。血圧値ではなく血圧変動値を頻回に確認することが、OD 診断にとって重要である。BPPV との合併例も30%ほど存在するので、OD か BPPV か、どちらがメインのめまい病態なのかを把握する必要がある。治療は自律神経賦活薬の投与が考えやすいが、BPPV と同様なヘッドアップ就寝指導が有効な場合もある⁷⁾。

前庭神経炎やめまいを伴う突発性難聴では、回転性めまいが数日間にわたり発現し、ベッド上安静を余儀なくされ、その後も体動時の誘発性めまいが持続する。しかし、このような特徴的なめまいエピソードに乏しいと、VPD 患者の診断はとたんに難しくなる。一側あるいは両側末梢前庭障害の後遺症として起こる前庭代償不全は、なかなか治らない誘発性浮動感で疑うことになる⁸⁾。外側半規管障害は頭振り眼振などに異常を認めやすいが、垂直半規管障害や耳石器障害では異常眼振の検出が困難な場合が多い。簡易眼振検査で異常検

出できない場合、C-test、vHIT、VEMP などで末梢前庭機能検査を詳しく行う必要がある。治療は前庭代償促進のための vestibular rehabilitation となる⁹⁾。

VM、MD はいずれも回転性めまい発作が数時間から半日持続することから、疾患を疑うことは比較的容易であるかも知れない。しかし、VM ではめまい発作に随伴する頭痛症状が曖昧である場合、MD ではめまい発作に随伴する蝸牛症状が曖昧である場合、さらに両者とも回転性めまいではなく浮動感のようなめまい症状を訴えることもあり、そうなるとう確定診断はさらに難しくなる¹⁰⁾。VM はめまい発作に随伴する頭痛の問診を強化するとともに、女性、低血圧傾向、シェロング陽性を示すことが参考になる¹¹⁾。MD はめまい発作に随伴する蝸牛症状の問診を強化するとともに、内耳造影 MRI、蝸電図、グリセオール試験などの内リンパ水腫推定検査を参考とする。疑いとして治療を先行させ、anti-migraine が有効なら VM、diuretics が有効なら MD と治療的診断して良いと考える^{11,12)}。

GPD は Wada-Y et al により提唱された疾患概念

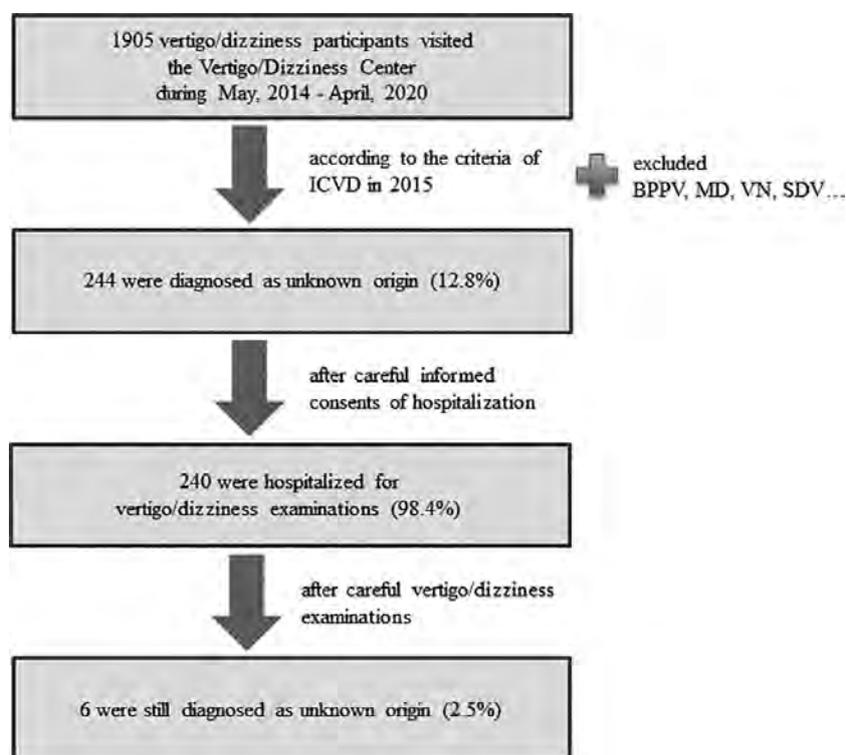


図1 奈良医大めまいセンターにおけるめまい検査短期入院患者内訳

We examined 1905 successive vertigo/dizziness patients at the Vertigo/Dizziness Center in the Nara Medical University, who were introduced from general otolaryngologists at outpatient town clinic during May 2014 to April 2020. Most patients were definitely diagnosed with benign paroxysmal positional vertigo (BPPV), Meniere's disease (MD), vestibular neuritis (VN), and sudden deafness with vertigo (SDV) in accordance with the diagnostic guideline of the International Classification of Vestibular Disorder (ICVD) in 2015. However, 244 patients were diagnosed as vertigo/dizziness with unknown origin during the follow-up process at the outpatient clinic. Two hundred and forty were enrolled to be hospitalized and underwent various kinds of vertigo/dizziness related examinations.

で、末梢から中枢までの重力感受性システムのどこかに不具合を来す病態である¹³⁾。他の検査すべてが正常範囲で、SVV 検査のみ異常値を示し、眼振所見のはっきりしない持続性浮動感を訴える女

性に多い。治療は重力感受性システムの不具合を是正するための vestibular rehabilitation となる⁶⁾。他の可能性として、BPPV や耳石器障害による急性の重力感受性攪乱の後、重力感受性システムに後遺

Diagnosis	BPPV	OD	VPD	VM	MD	GPD	Psycho	Unknown	Stat
Number (n=240)	n=107	n=56	n=25	n=14	n=12	n=10	n=10	n=6	chi-square p-value
M/F (male/female)	30 / 77	30 / 26	14 / 11	4 / 10	6 / 6	2 / 8	4 / 6	2 / 4	16.4 0.022
Age (yr)	56.2 ± 16.5	48.6 ± 24.1	52.8 ± 15.3	42.0 ± 12.9	43.5 ± 15.8	52.4 ± 12.7	34.8 ± 11.5	46.2 ± 16.7	N/A
Duration (mo)	40.3 ± 21.2	38.0 ± 22.6	36.6 ± 18.8	22.5 ± 17.5	20.2 ± 20.0	42.1 ± 22.8	45.6 ± 16.7	42.2 ± 20.7	N/A
Evoked dizziness	107 / 107	56 / 56	25 / 25	5 / 14	9 / 12	10 / 10	0 / 10	2 / 6	169.6 0.00030
Rotatory vertigo	10 / 107	0 / 56	0 / 25	10 / 14	4 / 12	0 / 10	0 / 10	0 / 6	15.1 0.052
Headache	12 / 107	16 / 56	0 / 25	14 / 14	2 / 12	1 / 10	1 / 10	1 / 6	72.5 0.00047
Ear fullness	4 / 107	2 / 56	0 / 25	0 / 14	8 / 12	0 / 10	0 / 10	1 / 6	81.6 0.00064
Nystagmus	40 / 107	5 / 56	11 / 25	0 / 14	2 / 12	0 / 10	0 / 10	0 / 6	35.8 0.00080
Abnormal C-test	14 / 107	2 / 56	8 / 25	0 / 14	2 / 12	0 / 10	0 / 10	0 / 6	20.5 0.0046
Abnormal vHIT	10 / 107	2 / 56	20 / 25	0 / 14	0 / 12	0 / 10	0 / 10	0 / 6	110.2 0.00082
Abnormal cVEMP	12 / 107	2 / 56	5 / 25	0 / 14	2 / 12	0 / 10	0 / 10	0 / 6	11.4 0.12
Abnormal SVV	40 / 107	6 / 56	2 / 25	2 / 14	2 / 12	10 / 10	0 / 10	0 / 6	48.4 0.00029
Abnormal ieMRI	4 / 107	0 / 56	1 / 25	0 / 14	11 / 12	0 / 10	0 / 10	0 / 6	149.2 0.00059
Abnormal S-test	34 / 107	54 / 56	5 / 25	9 / 14	3 / 12	1 / 10	0 / 10	0 / 6	97.8 0.00031
Hypertension	22 / 107	42 / 56	1 / 25	0 / 14	1 / 12	0 / 10	0 / 10	0 / 6	91.5 0.00061
SDS score	35 / 107	18 / 56	2 / 25	2 / 14	2 / 12	2 / 10	10 / 10	0 / 6	35.6 0.00088

表1 めまい検査短期入院患者におけるポイントとなる主観的症狀および客観的検査所見

BPPV: benign paroxysmal positional vertigo, OD: orthostatic dysregulation, VPD: vestibular peripheral disease, VM: vestibular migraine, MD: Meniere's disease, GPD: gravity perception disturbance, Psycho: psychogenic vertigo, Unknown: unknown origin; Stat: statistical analysis, yr: years, mo: months.

C-test: caloric test, vHIT: video head impulse test, cVEMP: vestibular evoked cervical myogenic potentials, SVV: subjective visual vertical, ieMRI: inner ear magnetic resonance imaging, S-test: Schellong test, SDS: self-rating questionnaires of depression score.

Exam data presented as ratios (+) of the number of each disease outside the normal range of the examinations and questionnaires.

症の残る慢性期を表しているのかも知れない^{5,6)}。
今後のデータの積み重ねが必要である。

めまいの原因になるような器質的障害が検出されず、精神神経症状に関わるアンケートで陽性が出た場合にのみ診断される。最近注目されている PPPD は Psycho の一部に属すると考えられるが、他のめまい平衡障害疾患と併存していても良い点がある。とくに視覚刺激などが誘因となって、非特異的なめまい症状が誘発される¹⁴⁾。

すべての耳科・神経耳科学的検査、画像検査、自律神経検査、アンケートに異常を認めない。未定義の新たなめまい疾患が含まれる可能性もあるが、BPPV や OD の寛解期にたまたま検査した可能性は否定できない^{5,6)}。また、既知のめまい疾患の検査異常の出る前の初期段階であるかも知れない。Unknown に関しては、一定の間隔を置いて経過観察していく必要がある。

本短期入院検査システムにより、原因不明のめまい症は240例から6例と、40分の1に抑えることができた¹⁵⁾。

【参考文献】

- 1) Schuknecht HF: Cupulolithiasis: Arch Otolaryngol 1969; 90: 113-126.
- 2) Hall SF, Ruby PRF, McClure JA: The mechanics of benign paroxysmal positional vertigo. J Otolaryngol 1979; 8: 151-158.
- 3) Kitahara T, Ota I, Horinaka A, et al: Idiopathic benign paroxysmal positional vertigo with persistent vertigo/dizziness sensation is associated with latent canal paresis, endolymphatic hydrops and osteoporosis. Auris Nasus Larynx 2019; 46: 27-33.
- 4) House MA, Honrubia V: Theoretical models for the mechanisms of benign paroxysmal positional vertigo. Audiol Neurotol 2003; 8: 91-99.
- 5) Horinaka A, Kitahara T, Shiozaki T, et al: Head-up sleep may cure patients with intractable benign paroxysmal positional vertigo: a six-month randomized trial. Laryngoscope Investig Otolaryngol 2019; 4: 353-358.
- 6) Kitahara T, Horinaka A, Shiozaki T, et al: Combination of head-up sleep and vertical

recognition training may cure intractable motion-evoked dizziness with unknown origin. Acta Otolaryngol 2020; 140: 467-472.

- 7) Cooper VL, Hainsworth R: Head-up sleeping improves orthostatic tolerance in patients with syncope. Clin Auton Res 2008; 18: 318-324.
- 8) Kitahara T, Takeda N, Nishiike S, et al: Prognosis of inner ear periphery and central vestibular plasticity in sudden deafness with vertigo. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005; 114: 786-791.
- 9) Hillier S, McDonnell M: Is vestibular rehabilitation effective in improving dizziness and function after unilateral peripheral vestibular hypofunction? An abridged version of a Cochrane Review. Eur J Phys Rehab Med 2016; 52: 541-556.
- 10) Kitahara T, Sakagami M, Ito T, et al: Meniere's disease with unremitting floating sensation is associated with canal paresis, gravity sensitive dysfunction, mental illness, and bilaterality. Auris Nasus Larynx 2019; 46: 186-192.
- 11) Byun YJ, Levy DA, Nguyen SA, et al: Treatment of Vestibular Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. Laryngoscope 2021; 131: 186-194.
- 12) Claes J, Van de Heyning PH: A review of medical treatment for Meniere's disease. Acta Otolaryngologica Suppl 2000; 544: 34-39.
- 13) Wada Y, Yamanaka T, Kitahara T, et al: Effect of head roll-tilt on the subjective visual vertical in healthy participants: Towards better clinical measurement of gravity perception. Laryngoscope Investig Otolaryngol 2020; 5: 941-949.
- 14) Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, et al: Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the classification of vestibular disorders of the Barany society. J Vestib Res 2017; 27: 191-208.
- 15) Nishikawa D, Wada Y, Shiozaki T, et al: Patients with vertigo/dizziness of unknown origin during follow-ups by general otolaryngologists at outpatient town clinic. Auris Nasus Larynx 2021; 48: 400-407.

めまい・難聴を繰り返す疾患と内耳造影 MRI による 内リンパ水腫陽性率

藤田裕人^{1,2)}、小泉敏三^{1,2)}、伊藤妙子²⁾、乾 洋史^{2,3)}、北原 紘²⁾

- 1) 日本生命病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科
- 2) 奈良県立医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科
- 3) いぬい耳鼻咽喉科

1. 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¹⁾。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^{2,3)}、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年に中島らが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、内リンパ水腫の客観的な評価が可能となった⁴⁾。

今回我々は、この内耳造影MRI検査法を施行し、臨床的にめまい・難聴を繰り返す疾患において、内耳造影MRIによる内リンパ水腫陽性率を検討した。

2. 対象と方法

本研究は日本生命病院、奈良県立医科大学における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。

2014年から2020年までに、繰り返すめまい・難聴を主訴に奈良県立医科大学附属病院めまいセンターを受診し、内耳造影MRI検査を受けた710症例を対象とした。内、一側難聴とめまいを繰り返

す153症例（rCV）、めまいのみを繰り返す51症例（rVO）、一側難聴のみを繰り返す84症例（rCO）。

長縄らの報告に従い、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⁵⁾。中島らの2D判定基準を参考に、severe+moderateを陽性、noneを陰性として、内リンパ水腫陽性率を算出した⁶⁾。

3. 結果

内リンパ水腫陽性率は、全710症例中69.4%であった。rCVの153例中では81.7%、rVOの51例中では19.6%、rCOの84例中では77.4%であった。rVO群はそれ以外の群に対して、有意に陽性率が低かった（Kruskal-Wallis test: $P = .02$; chi-squared test: $P = .004$; $P = .005$ ）（図1）。表1にrCV、rVO、rCO各群の水腫陽性群（MDp）および水腫陰性群（MDn）における患者背景、年齢、性別、罹病期間、めまい発作持続時間、不良聴耳純音平均聴力、良聴耳純音平均聴力を示す。

全症例をその罹病期間によって5年以上と5年未満の2群に分けて検討すると、5年未満ではrCVで82.3%、rVOで42.9%、rCOで71.4%であった。一方、5年以上ではrCVで81.1%、rVOで10.8%、rCOで81.6%であった。罹病期間が長引くと、内リンパ水腫陽性率はrCVで不変、rVOで減少、rCOで増加傾向であったが、有意差に関してはrVOのみ認められた（chi-squared test: $P = .01$ ）（図2）。

4. 考察

内リンパ水腫陽性率は、rCV81.7%、rVO 19.6%、rCO 77.4%と、rVO 群はそれ以外の群に対して有意に陽性率が低かった。どの群にも①検査の際に水腫が陰性化していた水腫疾患あるいは②水腫以外の病態に由来するめまい・難聴を繰り返す疾患が混在している可能性はあるが、めまいのみを繰り返す rVO 群にその混在率が高いと考えられた。

罹病期間が長引くと、内リンパ水腫陽性率は rCV

で不変、rVO で減少、rCO で増加であった。この解釈については多くの議論が必要であるが、以下のように考察したい。rVO に関しては図 1 より、rVO に含まれる非水腫疾患の多いことがわかっている。表 1 より、rVO に含まれる水腫疾患の方が、罹病期間が短く、めまい発作持続時間も短い。水腫によりめまいのみが引き起こされる rVO は比較的早期に寛解しやすく、非水腫由来の rVO は、前庭性片頭痛⁷⁾ や神経血管圧迫症候群⁸⁾ を例に見ても、現在までに有効な治療法は確立しておらず、

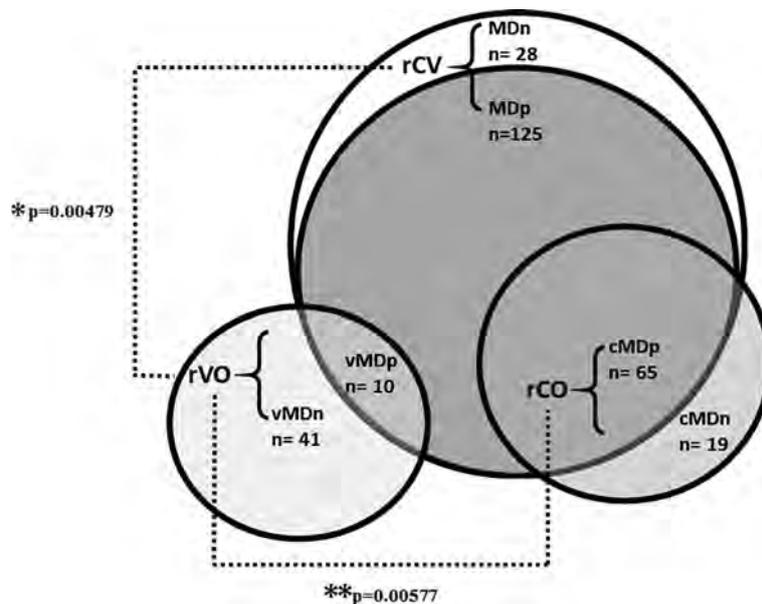


図 1 奈良医大めまいセンターにおけるめまい難聴を繰り返す疾患の症例数内訳

There were significantly higher rates of EH-positive rCV and rCO than rVO (Kruskal-Wallis test: $P = .02$; chi-squared test: $*P = .004$; $**P = .005$).

EH: endolymphatic hydrops; MD: Ménière's disease; vMD: vestibular type of atypical MD; cMD: cochlear type of atypical MD; rCV: recurrent cochleovestibular symptoms; rVO: recurrent vertigo symptoms only; rCO: recurrent cochlear symptoms only; MDp: patients with rCV with positive EH detected by MRI; MDn: patients with rCV with negative EH detected by MRI.

表 1 奈良医大めまいセンターにおけるめまい難聴を繰り返す x 内リンパ水腫陽性陰性の 6 群間の患者背景

class-1	number	class-2	ieMRI (vEH and/or cEH)	number	vEH (+)	cEH (+)	age (y.o.)	gender (m/f)	duration (mo)	V freq (attacks/mo)	ipsi-lesioned or worse HL (dB)	contra-lesioned or better HL (dB)
rCV	153	MDp	positive	125	122	95	49.5+12.3	m62/f63	54.6+36.9	1.6+1.1	53.7+16.4	12.4+7.0
		MDn	negative	28	0	0	46.2+10.5	m13/f15	52.7+27.2	1.9+1.1	51.7+19.2	11.6+6.4
rVO	51	vMDp	positive	10	*10	2	50.2+6.5	m5/f5	61.2+35.5	1.4+1.1	**13.9+6.6	11.3+6.1
		vMDn	negative	41	0	0	*43.8+7.6	*m15/f26	*76.4+29.0	*2.3+1.9	**15.4+8.5	14.5+8.0
rCO	84	cMDp	positive	65	38	**63	46.8+11.8	m31/f34	62.2+30.8	0	*41.3+10.0	13.6+7.5
		cMDn	negative	19	0	0	*41.3+8.0	*m6/f13	*49.7+27.9	0	*38.6+6.6	15.0+7.8
total	288			288	170	160	47.0+11.1	m129/f159	59.2+33.7	1.2+1.4	42.7+19.8	13.2+7.4

In vMDp, vEH was more positive than cEH, and in cMDp, cEH was more positive than vEH. vMDn and cMDn included more young and female cases than the other groups. Duration of disease in vMDn was the longest and that in cMDn was the shortest among all patients. Vertigo attacks were the most frequent attacks in vMDn. Hearing levels on the ipsilesional side were better in cMDp and cMDn, and the best in vMDp and vMDn. Significant differences in patients' backgrounds among the six groups are represented by $*p < .05$ and $**p < .01$.

ieMRI: inner ear gadolinium-enhanced MRI; EH: endolymphatic hydrops; vEH: EH in the vestibule; cEH: EH in the cochlea; age: age at ieMRI; duration: duration of disease before ieMRI; V freq: the number of vertigo attacks during the 6 months before ieMRI; HL: the worst hearing level during the 6 months before ieMRI.

rCV: recurrent cochleovestibular symptoms; rVO: recurrent vertigo symptoms only; rCO: recurrent cochlear symptoms only; MD: Ménière's disease; vMD: vestibular type of atypical MD; cMD: cochlear type of atypical MD; MDp: patients with rCV with positive EH detected by MRI; MDn: patients with rCV with negative EH detected by MRI.

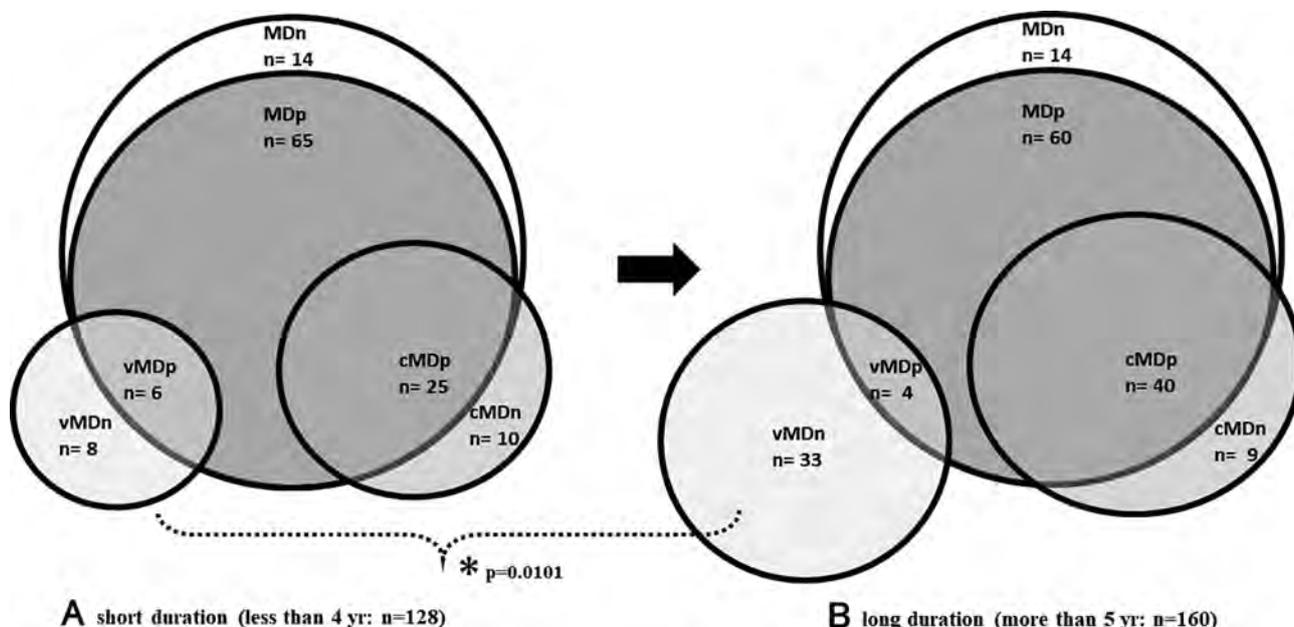


図2 罹病期間を4年以下 (A: less than 4 years: n = 128) と5年以上 (B: more than 5 years: n = 160) に分けたときのめまい難聴を繰り返す疾患の症例数内訳

There were significant changes in the EH-positivity and EH-negativity rates between short and long durations of disease in patients with rVO (chi-squared test: *P = .01), although the change was not significant in those with rCV (P = .84) or rCO (P = .27).

EH: endolymphatic hydrops; MD: Ménière's disease; vMD: vestibular type of atypical MD; cMD: cochlear type of atypical MD; rCV: recurrent cochleovestibular symptoms; rVO: recurrent vertigo symptoms only; rCO: recurrent cochlear symptoms only; MDp: patients with rCV with positive EH detected by MRI; MDn: patients with rCV with negative EH detected by MRI.

罹病期間は漫然と長引く可能性がある。rCOに関しては、血管障害によるものは突発性難聴のように聴力は固定的であるだろうから長期にわたり聴力変動することはなく、罹病期間の長い難聴を繰り返す疾患群 rCO に占める水腫病態の含有率は高まる傾向にあると考えられる。低音域の中心とした感音難聴を繰り返す疾患群に対して、日本めまい平衡医学会では「蝸牛型メニエール病」、日本聴覚医学会では「急性低音障害型感音難聴」という2つの異なる病名が付けられてきた⁹⁾。内耳造影MRIによる水腫所見の有無により、これらを分けて考えるのも一案である¹⁰⁾。それには、水腫陽性、水腫陰性で、それぞれ異なる効果的な治療法を確認する必要がある。

内耳造影MRIの内リンパ水腫検出率は100%ではないが、今回の研究で示した内リンパ水腫陽性率は、めまい・難聴を繰り返す症例に対する側頭骨病理に基づく適切な治療法の提案の一助になると考えられた。

【参考文献】

1) Iwasaki S, Shojaku H, Murofushi T, et al:

(Committee for Clinical Practice Guidelines of Japan Society for Equilibrium Research). Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere's disease of the Japan Society for Equilibrium Research. ANL 2021; 48: 15-22.

2) Hallpike CS, Cairns H: Observations on the Pathology of Meniere's Syndrome: (Section of Otolaryngology). Proceedings of the Royal Society of Medicine 1938; 31: 1317-1336.

3) Yamakawa K: Hearing organ of a patient who showed Meniere's symptoms. J Otolaryngol Soc Jpn 1938; 44: 2310-2312.

4) Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, et al: Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. Laryngoscope 2007; 117: 415-420.

5) Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, et al: 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: 145-150.
- 6) Nakashima T, Naganawa S, Pyykkö I, et al: Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging. *Acta Otolaryngol Suppl* 2009; 560: 5-8.
- 7) Lempert T, Olesen J, Furman J, et al: Vestibular migraine: Diagnostic criteria. *J Vestib Res* 2012; 22: 167-172.
- 8) Strupp M, Lopez-Escamez JA, Kim JS, et al: Vestibular paroxysmia: Diagnostic criteria. *J Vestib Res* 2016; 26: 409-415.
- 9) Sato H, Kuwashima S, Nishio SY, et al: Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl* 2017; 137: S34-S37.
- 10) Fujita H, Kitahara T, Koizumi T, et al: Investigation of endolymphatic hydrops positivity rates in patients with recurrent audiovestibular symptoms using inner ear magnetic resonance imaging. *Auris Nasus Larynx*. in press.

健常者における v-HIT 検査 (EyeSeeCam[®]) による 垂直半規管検査方法の違いによる比較

望月文博、伊藤友祐、笹野恭之、小森 学、肥塚 泉

聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科

はじめに

Head impulse test (HIT) は、被検者の頭部を急速的に20度程度回旋させた際の眼球運動を観察することによって、catch-up saccade (CUS) の有無から半規管の機能低下の有無をみる検査であり、1988年に Halmagyi と Curthoys により最初に報告された¹⁾。本検査は、主要な平衡機能検査の一つとして現在も耳鼻咽喉科や救急領域において広く用いられているが、主観的な検査であり、定量的検査としての評価が困難であった。HIT による定量的評価は、サーチコイルやハイスピードカメラなど大規模な装置が必要であり、HIT による客観的評価による研究は限られた施設でのみ行われていた。

vHIT は、ハイスピードカメラおよびジャイロセンサーを備えた軽量化されたゴーグルと解析ソフトの搭載されたノートパソコンで検査を行うタイプ (ICS impulse: GN Otometrics, Eyesecam: Interacoustic)、ならびに据え置きカメラを用いて眼位と頭位を同時に測定するタイプ (vHIT Ulmer: Synapsys) の2つがある。我が国では、前者の軽量化されたゴーグルを用いるタイプが普及している。必要な検査装置の持ち運びが可能となったことで、診察室など狭いスペースで検査が可能になり、前庭機能検査として、全世界に普及した。

vHIT の大きな特徴として、外側半規管機能のみでなく、垂直半規管機能をあわせた三半規管すべての評価が可能となる点が挙げられる。垂直半規管機能の評価することによって上・下前庭神経による分布に沿った評価を行い、前庭障害疾患の細分化

や新たな疾患概念・オーダーメイド化されたりハビリテーションなどが可能になると考えられる。vHIT による外側半規管評価においてカロリック検査と相関を認めた報告がなされ、機能検査として有用であることは証明された²⁾。また、牛尾らは国内に普及する2機種 vHIT 検査による外側半規管機能の比較を報告し、差を認めなかったと報告している³⁾。

しかし、vHIT による垂直半規管検査は外側半規管と比較し、やや手技が難しい。また、ICS impulse[®] (ICS) と EyeSeeCam[®] (ESC) で検査手技が異なるという問題点がある。

ESC による垂直半規管検査は、被検者に正面を注視させて頭部を各垂直半規管方向に回旋する方法と、頭部を45度回旋させた状態で注視する指標が正面になるように設置して頭部を垂直に回旋する方法の2種類がある。今回、健常者に対して ESC を用いて2通りの垂直半規管検査を行い、検査結果を比較検討した。

対象と方法

これまでに神経耳科学的な症状を呈したことがない22歳から44歳 (平均29.2歳) の健常成人14 (男性13名、女性1名) を対象とした。実験に先立ち、すべての被験者には実験内容について十分に説明を行い、文書による承諾を得た上で実験に参加していただいた。本研究は聖マリアンナ医科大学倫理規定審査委員会の承認を得て行われた (承認番号2750)。

同一日に、同一検者が ESC を用い、vHIT を行っ

た。キャリブレーションを行った後、外側半規管検査、及び以下に示す二通りの方法で垂直半規管検査を行った。各半規管検査は7回以上行って再現性を確認し、頭部回旋速度は140-310deg/secで行った。また、回旋する際、被検者には回旋方向が分からないように、ランダムに行った。検査が終わるまでゴーグルの固定は変えず、カメラの位置も動かさずに行った。

①頭部を斜めに回旋する方法（図1）

キャリブレーションにて用いた指標を正面視さ

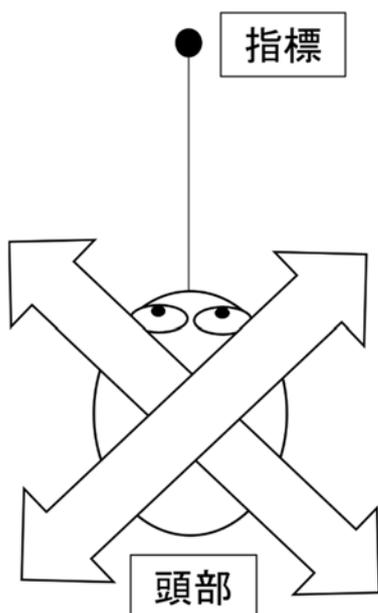


図1 正面視させ、ななめに頭部を回旋する方法
眼前1mに指標を置き、各垂直半規管方向に、矢印のように頭部回旋を行う。

せ、垂直半規管方向に斜めに頭部回旋を行った。

②頭部を垂直に回旋する方法（図2,3）

被検者が頭部を45度回旋させた際、指標が正面になるように指標を設置した。左前半規管・右後半規管検査は頭部を左に45度回旋して正面に来る指標を注視させ、頭部を垂直に回旋した（図2）。右前半規管・左後半規管検査は頭部を右に45度回旋させ、正面に来る指標を注視させて頭部を垂直に回旋した（図3）。

統計には、エクセル統計 statcel4（オーエムエス出版）を用いた。対応のあるt検定を用いて、二種類の方法で行った同一半規管の利得に対し、統計解析を行った。P<0.05を有意差ありとした。

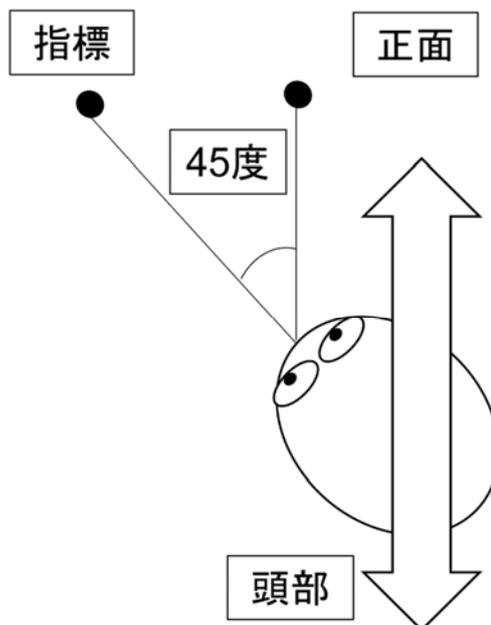


図2 頭部を左に45度回旋させ、頭部を垂直に回旋させる方法。左前半規管及び右後半規管の検査

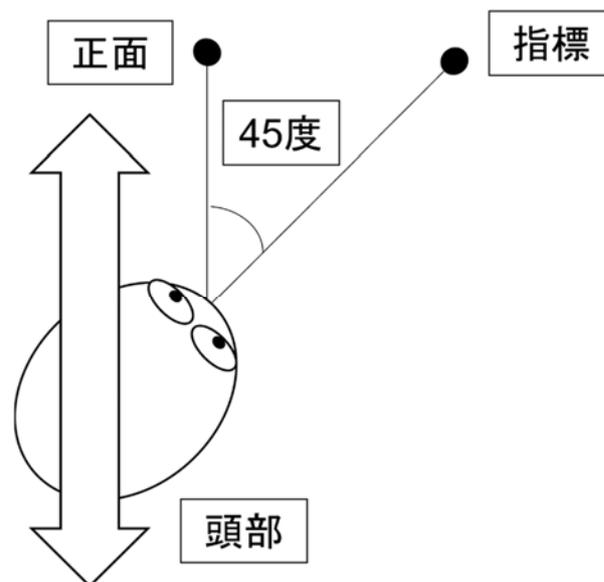


図3 頭部を右に45度回旋させ、頭部を垂直に回旋させる方法。右前半規管及び左後半規管の検査

結果

すべての半規管検査において、Catch up saccadesの出現および利得の低下は認めなかった。外側半規管に関しては、左外側半規管の利得は 1.05 ± 0.09 （平均値±標準偏差）、右外側半規管の利得は 1.04 ± 0.08 であった。また、頭部を斜めに回旋する方法で行った左前半規管の利得は 1.20 ± 0.20 、左後半規管の利得は 0.98 ± 0.12 であった。一方、右前半規管の利得は 1.07 ± 0.23 、右後半規管の利得は 1.06 ± 0.21 であった。頭部を垂直に回旋する方法で行った場

合、以下の利得を示した（左前半規管：1.17±0.12、左後半規管：1.03±0.14、右前半規管：1.14±0.14、右後半規管：1.05±0.12（表1）。

すべての垂直半規管において、頭部を斜めに回旋する方法で得られた利得と、頭部を垂直に回旋する方法で得られた利得に有意差を認めなかった（図4）。

考察

vHITにおける半規管機能低下は、利得が0.7以下および再現性のある Catch up saccades の出現を認めることで判断される⁴⁾。今回検討した被検者は健康者であり、すべての半規管において利得が0.7を超え、Catch up saccades を認めなかった。また、被検者の平均値は1.0前後であり、本研究の上で行っ

た vHIT 検査は問題なく遂行できたと考えられた。

垂直半規管に関して、頭部を斜めに半規管方向に回旋する方法と、頭部を回旋させて状態で頭部を垂直に回旋する方法の比較では、全垂直半規管にて有意差を認めなかった。この結果には以下の2点が必要となる。一つ目は、斜めに半規管方向に頭部を回旋させ入力される垂直半規管への刺激と、頭部を斜めに回旋させた状態で頭部を垂直に回旋させ入力される垂直半規管刺激に差がないということである。一條らは50例の頭部MRI検査の結果から、垂直半規管の解剖学的位置は個人差があることを報告した⁵⁾。垂直半規管に個人差があるため、斜めに回旋させる刺激と、頭部を回旋させた上で垂直な頭部回旋刺激で入力される刺激に差が生じる可能性も考えられた。しかし、直接頭部を半規管方向に回旋させる条件と、頭部を回旋させた上で垂直な頭部回旋条件下における140-300deg/secによる強い頭部回旋の入力は、同様の半規管刺激であったと考えられた。二つ目は、前庭動眼反射にて引き起こされる眼球運動が、斜めに出現しても垂直に出現しても、ESCのハイスピードカメラおよびESCのソフトウェアで同様に評価が可能であることが必要である。今回の結果からは、この2点を満たしたと考えられた。すなわち、健康者においては、ESCを用いたどちらの垂直半規管機能検査においても、半規管機能検査として問題がないことが証明された。

表1 各方法における各半規管の利得

半規管部位,刺激方法	利得 (平均値±標準偏差)
左外側半規管	1.05±0.09
右外側半規管	1.04±0.08
左前半規管,頭部を斜め刺激する方法	1.20±0.20
左前半規管,頭部を垂直に刺激する方法	1.17±0.12
左後半規管,頭部を斜め刺激する方法	0.98±0.19
左後半規管,頭部を垂直に刺激する方法	1.03±0.14
右前半規管,頭部を斜め刺激する方法	1.07±0.23
右前半規管,頭部を垂直に刺激する方法	1.14±0.14
右後半規管,頭部を斜め刺激する方法	1.06±0.21
右後半規管,頭部を垂直に刺激する方法	1.05±0.12

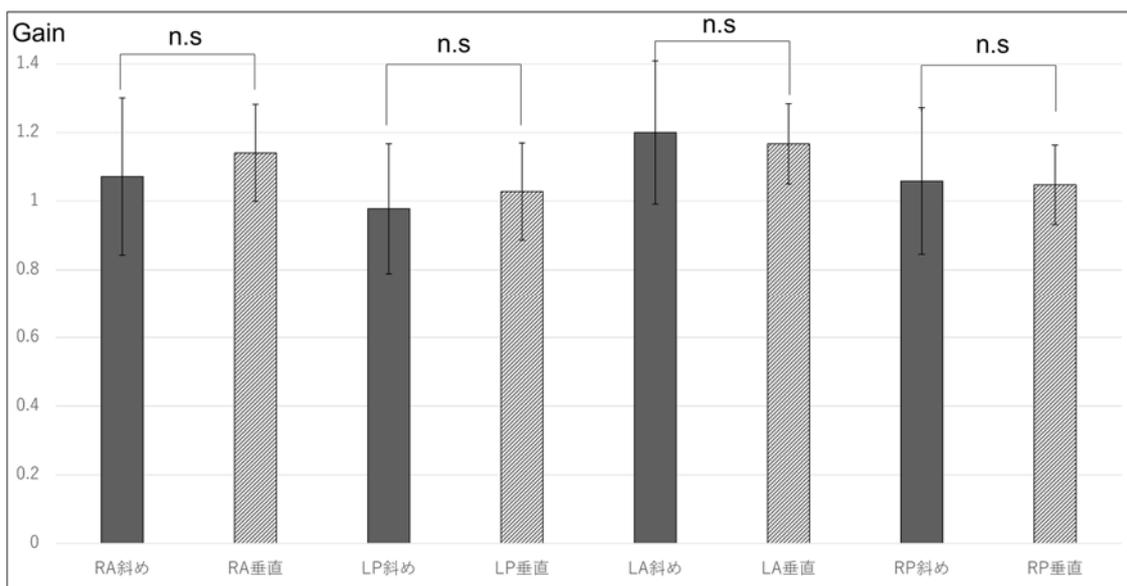


図4 各方法による垂直半規管利得の比較（RA：右前半規管、LP：左後半規管、LA：左前半規管、RP：右後半規管、n.s: not significant）

本研究では垂直半規管検査の際、かかった時間や被検者の不快感などについて評価をしていない。また、vHIT 検査の手技の習得には経験や工夫が必要であり、とくに垂直半規管検査の手技は外側半規管に比較して困難であることが知られている^{4,6)}。しかし、筆者らの経験では垂直半規管のvHIT 検査を指導する際、頭部を斜めに回旋する方法よりも、あらかじめ頭部を回旋させ垂直に頭部を回旋する方法の方が習得させやすい。この経験から、頭部を回旋させた上で頭部を垂直に回旋する方法での垂直半規管検査を行うことを推奨する。また、斜めに頭部回旋させて行う垂直半規管評価が困難であった場合、頭部を回旋させた上で頭部を垂直に回旋させるもう一つの方法を施行することを推奨する。

参考文献

1) Halmagyi GM, Curthoys IS: A clinical sign of

canal paresis. Arch Neurol 1988; 45: 737-739.

- 2) 新藤 晋, 杉崎 一樹, 伊藤 彰紀, 他: video Head Impulse Test と温度刺激検査の相互評価. Equilibrium Res 2015; 74: 541-551.
- 3) 牛尾 宗貴, 小村 さやか, 石丸 純子, 他: vHIT と VEMP の診断的価値 半規管障害と耳石器障害 外側半規管の video head impulse test (vHIT) における EyeSeeCam VOG と ICS Impulse の比較. Equilibrium Res 2017; 76: 225-232.
- 4) 岩崎 真一: 前庭刺激検査の過去と未来 Video head impulse test (vHIT) 記録の原理と実際. Equilibrium Res 2019; 78: 295-301.
- 5) 一條 宏明: 左右の後半規管及び前半規管のなす角度に関する研究. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2002; 105: 1138-1142.
- 6) 乾 崇樹: 新しい平衡機能検査 vHIT と VEMP. ENTONI 2020; 249: 17-26.

慢性めまいに対するめまいのリハビリテーションの 有用性の検討（第二報）

-AMED「難治性めまいの診断法とめまい指導の有用性に 関する研究班」多施設共同研究-

滝井康司¹⁾，山田貴裕¹⁾，大井祐太郎¹⁾，高倉大匡¹⁾，
將積日出夫¹⁾，宮本康裕²⁾，肥塚 泉²⁾

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を伴うため日常生活に支障が生ずる。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り、3ヶ月以上めまいが持続する慢性めまいでは、めまい発作の頻回化、長期化により患者に日常生活の支障が生じ、不安や苦痛でうつ傾向になることがある。治療として、めまいのリハビリテーション（以下、前庭リハ）がめまい症状スコア、転倒のリスク、平衡障害、心理的な面で有効性が示されているが、最適なプロトコルや治療頻度は明らかとなっていない。前庭リハのエビデンス構築のため、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）」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。前回、我々は富山大学における慢性めまい患者4症例について検討した結果、前庭リハのプロトコルが有効であったことを報告した¹⁾。今回は、全施設において3年間で集積した47例について検討したため報告する。

対象と方法

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登録した。

(1) 選択基準

めまい・平衡障害が3ヶ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. 前庭リハのプロトコル

慢性めまい患者に自宅で毎日前庭リハを施行させた。前庭リハ指導用のパンフレットでBrandt-Daroff法、Gaze Stabilization Exercise（以下、GSE）を指導した（図1）。Brandt-Daroff法（図1A）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、5往復を1セットとした。GSE（図1B）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（以下、VOR

x1) (図 1 Ba) と頭部と親指を左右、上下で逆方向に動かしながら指先を凝視させる (以下、VOR x2) (図 1 Bb) の 2 種類の運動を行わせた。それぞれ左右、上下 5 往復を 1 セットとした。2 種類 (Brandt-Daroff 法と GSE) の前庭リハによるプロトコルは 1 日 2 セット施行させた。

3. 評価方法

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、頭位・頭位変換眼振検査、頭振り眼振検査)、重心動揺検査

(軌跡長および外周面積 (開眼および閉眼)、各 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。

4. 観察期間

研究への参加を同意した慢性めまい患者に対して、めまい症状日誌を手渡し、4 週間後の再診時

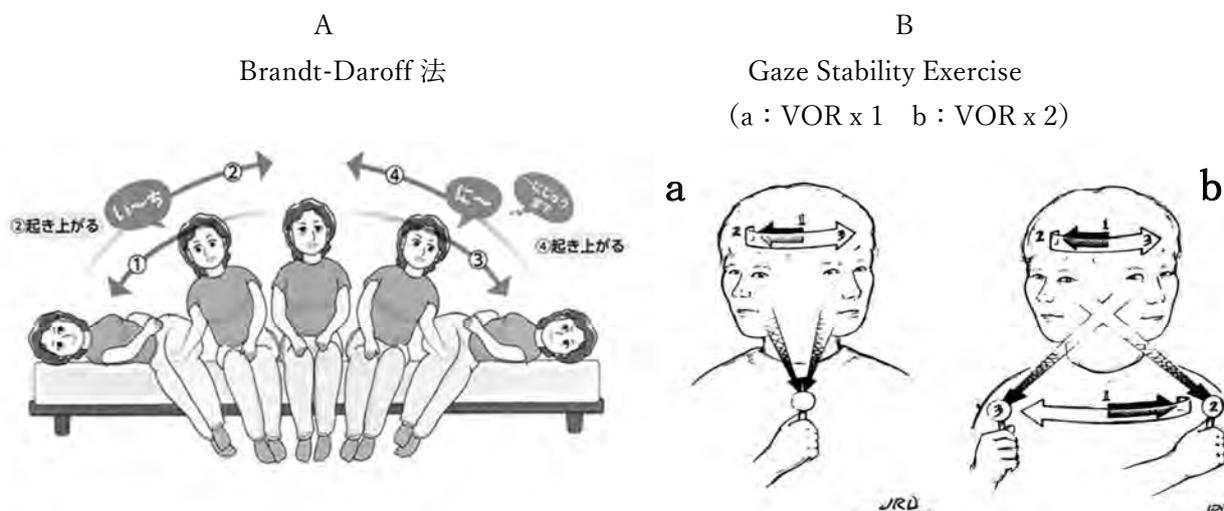


図 1 前庭リハ指導パンフレット

	リハビリの記録						生活の記録			めまいの記録			
	ブランド・ダロフ法		首振り運動		指振り運動		日中は活動的に動いた	食事の栄養バランスを意識	前の日に安眠できた	ストレスを発散した	症状の詳細		めまいレベル
日付	朝	夜	朝	夜	朝	夜					めまいの症状が何回起こったか	どんな姿勢、めまいが起こるか	
例	✓	✓					✓		✓	3回	頭を右に動かした時	吐き気	4
/													
/													
/													

図 2 めまい日記

に症状日誌への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

2018～2020年度にAMED肥塚班の症例に登録された慢性めまい患者は47例であった。内訳は27-85歳（平均年齢68.9歳）の男性18人、女性29人であり、前庭神経炎が最多で20例、両側性障害6例、Ramsay-Hunt症候群4例、一側性前庭障害、一側性メニエール病、突発性難聴、良性発作性頭位めまい症（BPPV）がそれぞれ3例、持続性知覚性姿勢誘発めまい（PPPD）2例、聴神経腫瘍1例、その他2例であった。

眼振検査について、注視、頭位、頭位変換、頭振り眼振を認めなかった患者数の推移を表1に示す。前庭リハ開始時で、注視眼振検査では41例、

頭位眼振検査では39例、頭位変換眼振では40例、頭振り眼振検査では26例で眼振を認めなかった。前庭リハ導入後も眼振を認めない症例が多く、 χ^2 検定で $p>0.05$ であり統計学的に有意差は認めなかった。

重心動揺検査について、開眼時、閉眼時の外周面積と軌跡長の推移を表2に示す。前庭リハ開始時で30症例、いずれかの項目で異常を認めた。前庭リハ導入後、ほとんどの項目で変化がなく、前庭リハ開始時から12週間後までの4群間のFriedman検定で $p>0.05$ であり統計学的に有意差は認めなかった。

DHIについてT-score、P-score、E-score、F-scoreの推移を表3で示す。T scoreでは、前庭リハ開始時で25症例（53.2%）に異常を認めた。T-scoreの平均値（標準偏差）は、前庭リハ開始時で58.5（25.8）、4週間後で56.0（27.1）、8週間後で49.7（27.7）、12週間後で44.9（28.5）であり、Friedman

表1 眼振検査

	注視眼振	頭位眼振	頭位変換眼振	頭振り眼振
エントリー時	41	39	40	26
4週間後	41	38	42	31
8週間後	42	38	41	32
12週間後	41	35	41	35

*N=47, 眼振を認めなかった人数, χ^2 検定 $p>0.05$

表2 重心動揺検査

	開		閉	
	外周面積 cm ²	軌跡長 cm	外周面積 cm ²	軌跡長 cm
エントリー時 (SD)	6.5 (4.8)	115 (54.1)	11.8 (9.3)	199 (95.3)
4週間後 (SD)	6.5 (4.9)	118 (69.0)	10.7 (7.1)	191 (103.7)
8週間後 (SD)	5.4 (3.4)	109 (48.2)	10.2 (6.8)	189 (93.8)
12週間後 (SD)	5.9 (3.3)	115 (49.7)	10.5 (6.9)	190 (92.0)

*N=47, 平均値とSD, Friedman検定 $p>0.05$

表3 DHI

	T**	P*	E**	F**
エントリー時 (SD)	58.5 (25.8) +#	15.7 (8.0) +#	21.1 (10.7) #&	21.9 (9.0) +\$
4週間後 (SD)	56.0 (27.1)	15.7 (7.8)	20.1 (10.7)	21.2 (9.4)
8週間後 (SD)	49.7 (27.7) +	12.3 (8.8) #	17.9 (11.0) #	19.2 (10.5) +
12週間後 (SD)	44.9 (28.5) #	11.3 (8.5) +	16.7 (11.7) &	16.9 (10.5) \$

*N=47, 平均値とSD, Friedman検定 * : $p<0.05$, ** : $p<0.01$,

Dunn多重比較検定 +,\$: $p<0.05$, #,& : $p<0.01$

検定にて前庭リハ開始前後で T-score に有意差がみられた。さらに、Dunn 多重比較検定により前庭リハ開始時に比べて開始 8 週間後、12 週間後は $p < 0.05$ および $p < 0.01$ であり、開始 8 週間後に初めて有意な低下が認められた。同様の傾向が P-score, E-score, F-score にも認められ、これらの項目でも開始 8 週間後以降に有意な低下が認められた。

考察

今回前庭リハとして採用した GSE 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²⁾。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 週が推奨されており³⁾、レビューでもエビデンスが確認されている²⁾。一方、Brandt-Daroff 法は BPPV の治療法として発表されたが、前庭代償を促進する運動療法の 1 つと考えられている⁴⁾。そこで、今回の研究では GSE と Brandt-Daroff 法を組み合わせ、1 セット 5 往復、1 日 2 回の前庭リハのプロトコルを考案し 3 ヶ月間継続させた。

今回の研究の全体の傾向としては 65 歳以上の高齢者が大多数を占めており (36 例 / 47 例 76.6%)、原疾患だけでなく、加齢性めまいの素因がある患者が多いと考えられた。重心動揺検査や DHI では異常を示す症例が多かったが、眼振検査では異常を認めない症例が多かった。前庭リハによる介入後も、眼振の変化は認めない症例が多く、今回の検討では眼振検査は治療効果判定には役立たないと考えられた。また、重心動揺検査では解析項目がほぼ変わらない症例が多く、これも治療効果判定には有用ではなかった。一方 DHI では、T, P, E, F score の全ての項目で開始 8 週間後以降にスコア低下が有意に認められた。このため、前庭リハのプロトコルとして GSE および Brandt-Daroff 法を組み合わせ 1 セット 5 往復 1 日 2 回行い自覚症状の改善を目指すためには、最低 8 週間は継続する必要があることが示唆された。

国内においては、慢性めまいに対する前庭リハの前向き研究として、単施設での調査として五島

ら⁵⁾、加茂ら⁶⁾の報告がある。五島らは、慢性めまい患者 16 例に対して前庭リハの介入を行い、3 ヶ月の前庭リハで DHI の改善を認め、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。加茂らは慢性めまい患者 10 例に対して GSE を含む前庭リハの介入を行い、コントロール群と比較し、DHI (T, E score) の改善と Dynamic Gait Index の改善、Functional Gait Assessment の改善が認められた。今回の研究では、国内で初めて前向き多施設共同研究により慢性めまい患者に対する前庭リハの有用性を検討した。その結果、2 種類の前庭リハによるプロトコルが慢性めまい患者の自覚症状の改善に役立つことを初めて証明することができ、本邦における慢性めまい患者に対する前庭リハ有用性についてエビデンスを得ることができたと考えられた。

まとめ

AMED 前庭リハ班の前向き多施設共同研究に登録した慢性めまい患者 47 症例において前庭リハの有用性の検討を行った。GSE と Brandt-Daroff 法の 2 種類の前庭リハを組み合わせ前庭リハのプロトコルを、1 セット 5 往復 1 日 2 回、3 ヶ月間継続して行った。その結果、DHI のスコアにより自覚症状が改善を証明することができ、今後、GSE および Brandt-Daroff 法を組み合わせ前庭リハが慢性めまいの標準的な治療法となっていくことが期待される。

文献

- 1) 滝井康司, 高倉大匡, 藤坂実千郎, 他: 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 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス 2020; 34; 21-23.
- 2) Meldrum D, Jahn K: Gaze stabilisation exercises in vestibular rehabilitation: review of the evidence and recent clinical advances. J Neurol 2019; 266: 11-18.
- 3) 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.

- 4) Brandt-Daroff Exercise for vertigo: Treatment overview.

URL: <https://www.uofmhealth.org/health-library/hw205649>.

- 5) 五島史行, 新井基洋, 小川 郁: 慢性めまい患者に対する外来めまいリハビリテーションの治療効果. 日耳鼻 2013; 116: 1016-1023.

- 6) 加茂智彦, 荻原啓文, 田中亮造, 他: 慢性めまいに対する理学療法士による個別リハビリテーションの効果. 理学療法学 2019; 46: 242-249.

補聴器装用が高齢感音難聴者の 平衡機能に及ぼす影響の解明

二宮千裕、佐藤宏昭

岩手医科大学耳鼻咽喉科学講座

補聴器装用者において、聴覚補償が平衡覚を改善することは報告されているが、どのような機序が平衡覚改善に寄与するか明らかにされていない。今回我々は、高齢感音難聴者を対象とし、補聴器の装用 - 非装用が体平衡に及ぼす影響を、無響室内で重心動揺計を用いて開閉眼、音の有無などの

条件間で比較検討した。外周面積と総軌跡長はいずれも音のある条件で改善したが、左右最大振幅は閉眼時において正常者では音があると改善するが、補聴器装用者では不変であり、統計学的に有意差がみられた。

聴神経腫瘍における耳小骨筋反射欠如率 ～音響刺激周波数別の解析について

日高浩史、杉田侑己、片岡大輔、三谷彰俊、福井英人、
小西将矢、八木正夫、鈴鹿有子、岩井 大

関西医科大学 耳鼻咽喉科頭頸部外科

はじめに

聴神経腫瘍 (AT) の診断には神経耳科的検査や画像検査を用いて総合的に行われることが多いが、初発症状がしばしば難聴と耳鳴であることから、まずは聴覚検査で腫瘍を疑う所見を得ることが重要である。したがって、標準純音聴力検査に加えて簡便にできる検査が望まれる。

音響性耳小骨筋反射 (AR) は音響刺激に対する主にアブミ骨筋の収縮を他覚的に評価できる検査である。今回、我々は当院における AT の健側と患側の聴力閾値レベルと、刺激音周波数毎の AR 欠如率を調べ、AT の診断における AR の有用性を検討し、報告する。

対象と方法

2006年4月～2020年12月に聴神経腫瘍と診断された49例のうち、両側 AT を除いた47症例を検討対象とした。全症例において、標準純音聴力検査と AR を施行した。

この AR 測定では、AUTO モードで健側耳および患側耳に80、90、100、110dB の刺激をし、反対側刺激の閾値を検討した。AR の反応の有無は、基線からの変化で判定した。0.5、1、2、4 kHz の各刺激音周波数における標準純音聴力検査の聴力閾値レベルと、AR の反応・欠如率を検討した。

結果

1. 代表例の呈示

代表例を図1に示す。症例は44歳、男性。2か月

前より左難聴、めまいが生じた。急性感音難聴の疑いでステロイド投与をうけるも改善せず、紹介された。患側に28 dB の感音難聴があり (図1 a)、右音刺激での反応は ipsilateral reflex、contralateral reflex とともに良好である。一方、左音刺激では SR の反応閾値が上昇し、2、4 kHz 刺激では反応が検出されない (図1 b)。

造影 MRI では左内耳道～小脳橋角部に約2.5cm の造影効果のある腫瘤を認め (図1 c)、聴神経腫瘍と考えられた。脳神経外科で後頭蓋窩法による腫瘍摘出術をうけ、病理所見は神経鞘腫であった。

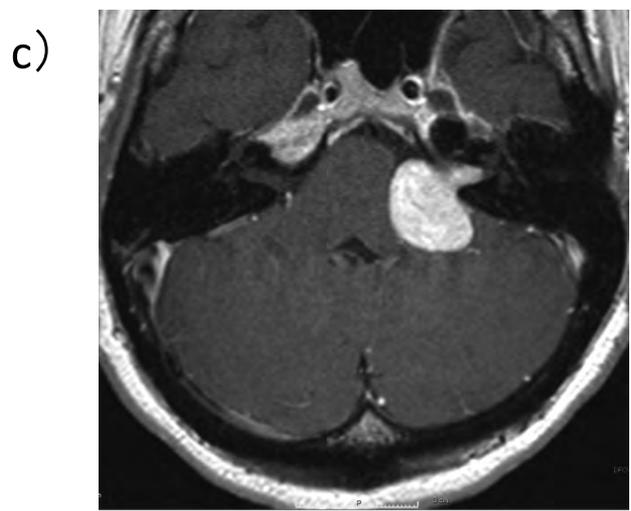
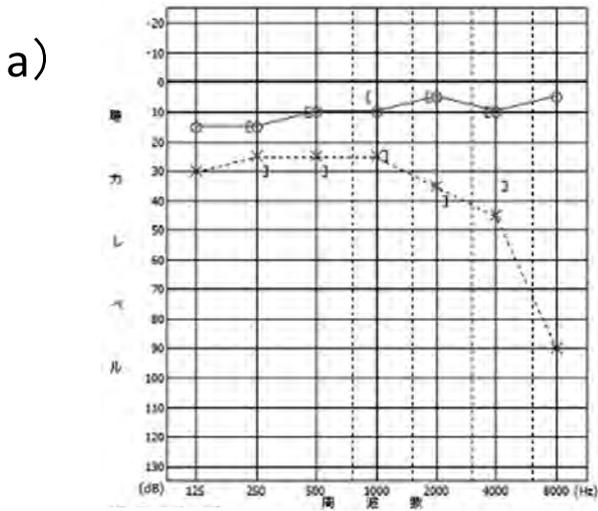
2. 各刺激音周波数別の AR 欠如率の比較

表1に AT 側と非 AT 側の AR 欠如率の比較を周波数別に示す。0.5～4 kHz のすべての周波数において、AT 側の AR の欠如率は対側より有意に高かった。とくに AT 側は、刺激音が高周波数になるにつれて AR 欠如の傾向は顕著であり、0.5 Hz で33%に対して4 kHz では67%を占めた。

3. 各刺激音周波数聴力閾値で分類した AR 欠如率の比較

内耳性難聴においても、聴力閾値が60 dB をこえると、AR が欠如する例が増加する。このため、AR 波形の有無について、対応する周波数の聴力閾値レベルを60 dB 未満・以上の2群に分類して検討を行った。

AT 側では聴力閾値レベルが60 dB 未満であっても、AR が欠如する例は0.5 Hz で18.5% (5/27)、



b) **術前**

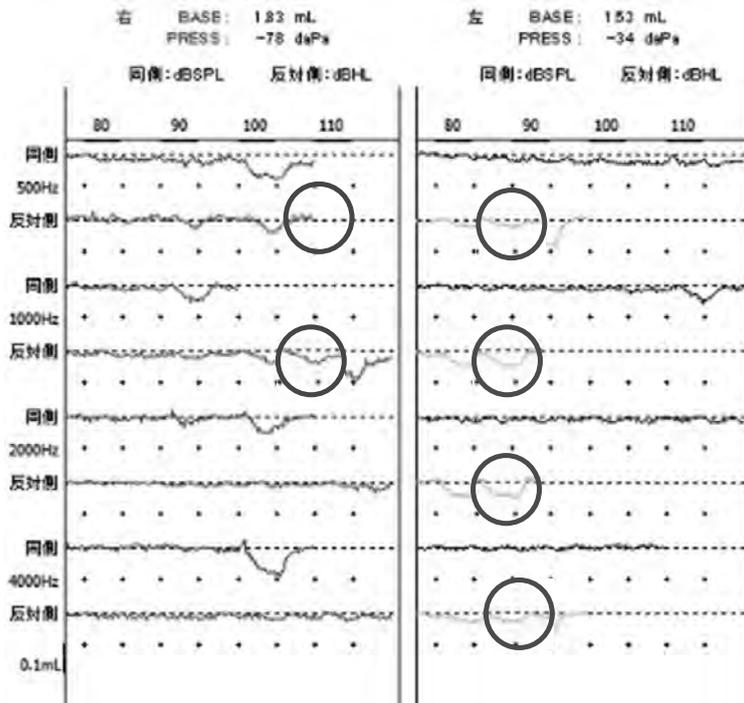


図1 典型例の検査所見 (44歳男性、左聴神経腫瘍)

(a) オーディオグラム, (b) アブミ骨筋反射 (Contralateral reflex- の反応閾値の部分をおで囲む), (c) 造影 MRI 所見

1 kHz で21.4% (6/28)、2 kHz で25% (5/20) と20%前後にみられた。さらに4 kHzでは、42.8% (9/21) にAR欠如がみられた。一方、非AT側でAR欠如する例は0.5 Hzで7.1% (3/42)、1 kHzで13.9% (6/43)、2 kHzで10.2% (4/39)、4 kHzで10.2% (4/39) と10%前後に過ぎなかった。

一方、60 dB以上の聴力閾値レベルの場合の欠如率は、0.5、1 kHzでともに56% (10/18) であり、2、4 kHzでは各々19/25、21/24と80%前後と高い傾向を示した (図2)。一方、非AT側では聴力閾値レベルが60 dB以上に分類される例が低周波数で

は存在せず、高周波数でもわずか3例にすぎなかった。

考察

音響性アブミ骨筋反射 (AR) は700 Hz以上の特徴周波数を有する蝸牛神経の興奮総和が一定レベルを超えると収縮を引き起こすと考えられている¹⁻⁴⁾。したがって、外有毛細胞に障害耳に代表される補充現象陽性の内耳性難聴の場合、閾値が60 dBを超えるまでは (健常耳と同じように) 反射が観察されることが多く、いわゆる Metz 陽性を呈する⁴⁾。

一方、今回の様な AT や Auditory neuropathy などの後迷路性難聴では補充現象は認めず、AR においても反応が低下しやすいとされている⁴⁾。聴神経腫瘍は内耳性難聴と比較し、AR 閾値の上昇や反射欠如例が高率とされる⁴⁻⁶⁾。神崎らは内耳性難聴での平均聴力損失値60 dB 以下の場合、AR 欠如率は10%以下であるが、聴神経腫瘍ではAR 欠如率は72

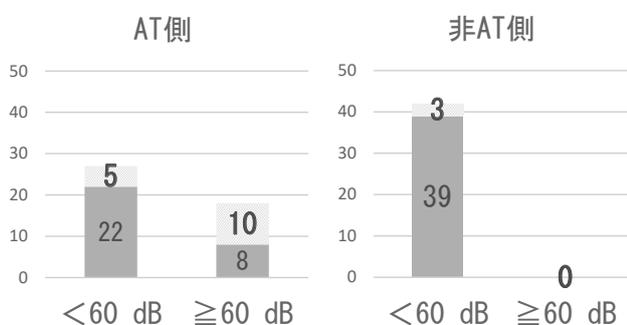
%と高率であったと報告している^{7,8)}。

本研究では非 AT 側を対照群として各周波数別に検討したため、性別と年齢の影響を回避した対象群といえる。すべての周波数で、AT 側は対側と比較して、統計学にも高率で AR が欠如していた。また、低域では30%前後、高域では50%を超える AR 欠如率であった。この結果は、神崎らの1977年

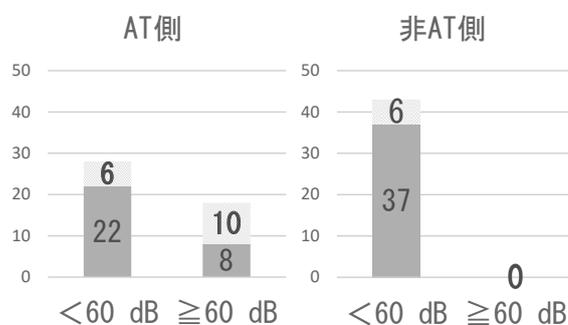
表1 各刺激周波数別の音響性耳小骨筋反射 (AR) 欠如率

周波数		ARあり	AR欠如	欠如率 (%)	P値 (Fisher検定)
		0.5kHz	AT側	30	
対側	39	3	7%		
1kHz	AT側	30	16	35%	0.028
対側	37	6	14%		
2kHz	AT側	21	24	53%	0.0001
対側	35	7	17%		
4kHz	AT側	15	30	67%	< 0.0001
対側	35	7	17%		

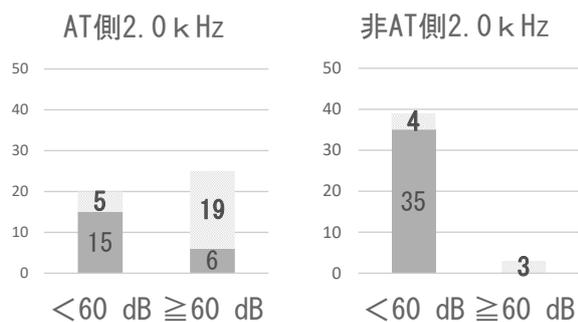
a) 0.5 kHz



b) 1 kHz



c) 2 kHz



d) 4 kHz

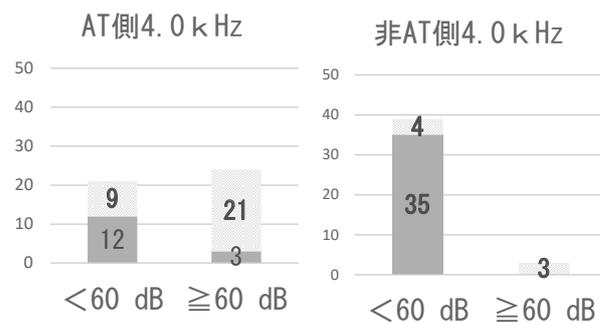


図2 音響性耳小骨筋反射 (AR) の有無と聴力閾値との関係
対応する周波数の聴力閾値レベルを60 dB 未満・60dB 以上で2群に分類。

の報告^{7,8)}より全体に低率である。神崎らの先行研究では刺激周波数別の検討は行われていないため、直接の比較は困難であるが、今回の検討ではMRI画像の普及によって、早期発見例が増加した可能性が考えられる。

非AT側では0.5、1 kHzの聴力閾値が60 dB以上を示す例は存在しなかった。したがって、まずこの低・中域での聴力閾値の上昇は、メニエール病などの内耳性疾患とATとの鑑別の必要性が呈示されると考えられる。また、周波数の増加と共にAR欠如率は増加する傾向があることから、ATの神経耳科的検査として周波数別のAR欠如率は意義が高いと考える。画像診断や他の機能検査の進歩により、最近では詳細に聴力検査の解析が必ずしも重視されないことがある。しかし、ARは伝音難聴の診断、他覚的聴力検査、内耳性難聴の診断、顔面神経麻痺の診断などに加え⁹⁻¹¹⁾、ATの鑑別を考える上でも重要な役割を果たすと考えられた。

参考文献

- 1) Margolis RH, Dubno JR, Wilson RH: Acoustic-reflex thresholds for noise stimuli. *J Acoust Soc Am* 1980; 68: 892-895.
- 2) Kawase T, Hidaka H, Takasaka T: Frequency summation observed in the human acoustic reflex. *Hear Res* 1997; 108: 37-45.
- 3) Kawase T, Hidaka H, Ogura M, et al: The acoustic reflex for filtered broadband stimuli: a lesser contribution of the lower frequency neurons. *Tohoku J Exp Med* 1998; 185: 131-137.
- 4) 川瀬哲明: 他覚的聴覚検査 - 知っておきたい基本事項 -. *Audiol Jpn* 2021; 64: 217-227.
- 5) Kawase T, Hidaka H, Ikeda K, et al: Acoustic reflex threshold and loudness in patients with unilateral hearing losses. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 255: 7-11.
- 6) Jerger J, Harford E, Clemis J, et al: The acoustic reflex in eighth nerve disorders. *Arch Otolaryngol* 1974; 99: 409-413.
- 7) 神崎 仁, 大内利昭, 斎藤 瑛, 他: 聴神経腫瘍および脳幹障害例に対するアブミ骨筋反射測定の診断的意義. *Audiol Jpn* 1977; 20: 103-109.
- 8) 神崎 仁: インピーダンス・オージオメトリ. *Audiol Jpn* 2008; 51: 99-105.
- 9) 稲村博雄: アブミ骨筋反射検査. 21世紀耳鼻咽喉科領域の臨床 9 顔面神経障害, 青柳 優 (編). 中山書店, 東京 2001; 100-103.
- 10) 土井勝美: アブミ骨筋反射検査 (SR) の利用法. 実戦的耳鼻咽喉科検査法, 小林俊光 (編). 中山書店, 東京 2012; 82-87.
- 11) 日高浩史: アブミ骨筋反射検査. あたらしい耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 香取幸夫, 日高浩史 (編). 中山書店, 東京 2020; 47-48.

当科における聴神経腫瘍症例の検討

清水杏奈^{1,2)}、木村幸弘²⁾、岡本昌之²⁾、
呉 明美²⁾、高波貴司³⁾、藤枝重治²⁾

- 1) 福井赤十字病院耳鼻咽喉科
- 2) 福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科
- 3) 舞鶴共済病院耳鼻咽喉科

はじめに

聴神経腫瘍は主に前庭神経に生じる神経鞘腫であり、発生率は100万人に19人程度とされている¹⁾。一般には発育が緩徐な良性腫瘍である²⁾。一方で、進行に伴い難聴や平衡障害、顔面神経麻痺といった症状を呈すため、適切なタイミングでの治療選択が重要となる。しかし現時点でガイドラインは存在せず治療方針は医療機関により様々である。

今回我々は当科での聴神経腫瘍症例についてまとめ、腫瘍の特徴や問題点について検討したので報告する。

対象と方法

2006年4月から2019年12月までの間に当科で聴神経腫瘍と診断された43症例（男性17例、女性26例）を対象とした。検討は診療録を用いて後方視的に行った。診断時年齢は16歳から87歳（平均54.3歳）で、病側は左16例、右25例、両側2例であった。

検討項目は、初診時の症状と発見の契機、聴力像、治療方針、ならびに wait and scan 中の聴力経過とサイズ変化、経過で方針が変わった症例とした。

結果

1. 初診時症状

初診時症状として難聴、耳鳴、耳閉感、めまい、顔面麻痺の有無（複数回答あり）について検討した。結果は難聴が21例（48.8%）と最多で、次いでめまいが18例（41.9%）、耳鳴が16例（37.2%）で

あった。耳閉感は5例（11.6%）、顔面麻痺は2例（4.7%）にみとめた。

2. 発見の契機

めまいのスクリーニングで発見された症例が14例（32.6%）、難聴のスクリーニングで発見された症例が11例（25.6%）であった。急性感音難聴で改善が見られなかった症例、急性感音難聴が悪化した症例、急性感音難聴を反復した症例がそれぞれ6（13.4%）、3例（7.0%）、3例（7.0%）であった。一方、顔面麻痺を契機に発見されたのは2例（4.7%）、偶発的に指摘されたものが4例（9.3%）であった。

3. 初診時聴力

初診時に28例（65.1%）で聴力の左右差をみると、その28例の聴力像は高音障害型が8例（18.9%）、水平型が9（20.9%）、谷型が7例（16.3%）、低音障害型が3例（7.0%）、聾が1例（2.3%）であった。

4. 初診時の方針

初診時に wait and scan とした症例は39例（90.7%）、手術を選択した症例が3例（7.0%）、放射線治療を選択した症例が1例（2.3%）であった。手術症例のうち、1例は腫瘍径が31mm と大きく、脳幹を圧迫していた。その他2例は患者の希望により手術が選択された。放射線治療症例は腫瘍径が20mm であったことからガンマナイフによる治療が選択された。

5. 聴力とサイズ変化

Wait and scan となった31例について、初診時お

よび最終診察時の聴力とサイズ変化を検討した。聴力は19 (61.3%) で悪化、10例 (32.3%) は変化なし、2例 (6.5%) で改善となった。全体での聴力悪化進行速度は1.9dB/年であり、聴力悪化群では3.3dB/年となった。腫瘍最大径については23例 (57.7%) で増大をみとめた。全体での増大速度は0.7mm/年でありサイズ増大群では1.2mm/年であった。

6. 方針転換例

Wait and scan 中に12例 (29%) は方針変更となった。手術と放射線治療となった症例がそれぞれ6例 (14.5%) であり、表1と表2に示した。12症例のうち10症例で増大速度が速いことが方針転換の理由となった。

考察

初診時の症状については蝸牛症状が大半を占め前庭症状は少ないという報告が多い³⁾。今回の検討ではめまい症状を41.9%にみとめ諸家の報告とはやや異なる結果となったが、これらの中で蝸牛症状を伴うものは55.6%と半数を超えていた。発見の経緯も聴力に関する症例が多い結果であり、やはり蝸牛症状が重要な所見と考える。聴神経腫瘍による難聴は緩徐に進行することが多いが、突発的に難聴をきたす例が1.6%程度あると報告されている⁴⁾。聴神経腫瘍によって起こった初発急性難聴の治癒率は通常の突発性難聴に比して高いという報告があり⁵⁾、急性難聴が治癒したからといって聴神経腫瘍の除外はできないことに注意が必要である。また今回急性感音難聴の悪化や反復例の精査で診断された症例が14%であり、このような症例では聴神経腫瘍を念頭に置いて診療を行うべきである。聴神経腫瘍の聴力像は多彩といわれており、高音障害型が76%、皿型、谷型がそれぞれ16%、4%であったという報告⁶⁾や、加齢の影響を排除すると谷型が42%で最多とする報告⁷⁾がある。突発性難聴で発症する症例では500Hzから2000Hzで谷型あるいはdip型の聴力を呈することが特徴とされ⁸⁾、谷型の聴力像は重要な所見⁹⁾と考えられる。

現在のところ治療方針は3つである。MRIと聴力検査によるwait and scan、手術治療、放射線治療であり、腫瘍の大きさや増大速度、聴力、年齢な

どを考慮して選択される。一般に聴神経腫瘍は発育が緩徐²⁾であるため、wait and scanが選択されることが多い。しかし腫瘍の増大がなくても難聴を突然発症したり進行したりすることがあり、当科の検討でも増大がなかった8例のうち3例 (37.5%) で聴力悪化をみとめた。聴力低下のリスク因子について様々な報告があるが結論はでておらず¹⁰⁾、治療介入すべきかの判断が難しい。手術には経迷路法、中頭蓋窩法、retrosigmoid法がある。それぞれに長所・短所があるが、聴力低下や顔面神経麻痺のリスクがある。放射線治療は低侵襲であるが根治性がなく、稀ではあるが癌化の報告がある^{11,12)}。当科では各治療の長所・短所を説明した上で患者の希望も考慮して方針を決定しており、初診時の方針では90%以上がwait and scanとなっている。

岡本¹³⁾によると聴力の生理的な加齢変化は1.5dBから2.5dBとされている。今回のwait and scan中の聴力悪化速度は平均-1.9dB/年、聴力悪化群でも-3.3dB/年であり、聴力悪化例でも急激な悪化でなければ自覚症状がない可能性がある。今回の症例では61.3%で聴力悪化をみとめており、長い経過で聴力変化をフォローアップすべきと考える。腫瘍の増大速度は平均0.7mm/年であった。他の報告でも1mm程度^{14,15)}であり、非常に緩徐であるとわかる。腫瘍増大群についても増大速度は平均1.2mm/年と緩徐であったが、中には年の増大速度が6mmや8mmと明らかに増大が速いものがあり注意が必要である。当科では増大速度が4mm/年以上の症例では治療を行っており、2mm/年以上の場合には積極的治療を薦めている。今回wait and scanから方針転換となった症例のうち増大速度が理由となったものは8割を超えた。増大速度が速い症例を見逃さないことが重要である。診断後1~2年以内に腫瘍増大がみられることが多く、初期は3~6ヵ月程度の経過観察が必要との報告がある¹²⁾。適切なタイミングで治療選択をするために初期には頻回のMRIによるフォローアップを行うことが肝要と思われる。

まとめ

1. 当科で聴神経腫瘍と診断された43症例 (男性17例、女性26例) について検討した。初診時に

- 39例 (90.7%) が wait and scan の方針となった。
2. Wait and scan 中の平均聴力悪化進行速度は 1.9dB/年であり、聴力悪化群では3.3dB/年となった。
 3. Wait and scan 中の平均腫瘍増大速度は0.7 mm/年であり、サイズ増大群では1.2mm/年であった。
 4. Wait and scan 中に12例 (29%) は方針が変更となり、そのうち10例ではサイズ増大が原因であった。

参考文献

- 1) Stangerup SE, Tos M, Thomsen J, et al: True incidence of vestibular schwannoma? Neurosurgery 2010; 67: 1335-1340.
- 2) Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Tos M, et al: The Natural History of Vestibular Schwannoma. Otol Neurotol 2006; 27: 547-552.
- 3) 高橋邦行：聴神経腫瘍. MB ENT 2018; 214: 42-47.
- 4) 福家智仁, 山田弘之, 福喜多晃平, 他：急性感音難聴のスクリーニングMRIで発見された聴神経腫瘍の検討. Otol Jpn 2017; 27: 713-718.
- 5) Wasano K, Oishi N, Noguchi M, et al: Sudden sensorineural hearing loss in patients with vestibular schwannoma. Sci. Rep 2021; 11: 1624.
- 6) Gimsing S: Vestibular schwannoma: when to look for it? J Laryngol Otol 2010; 124: 258-264.
- 7) 高橋邦行, 山本 裕, 大島伸介, 他：聴神経腫瘍症例の聴力像の検討. Otol Jpn 2011; 21: 23-28.
- 8) 村上信五, 高橋真理子, 稲垣 彰：聴神経腫瘍診断と治療の変遷. Equilibrium Res 2019; 78: 148-156.
- 9) 武林 悟, 浅井美洋, 野松道彦, 他：谷型突発難聴の検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報 1997; 100: 295-298.
- 10) 樋口佳則, 山上岩男, 芹澤 徹, 他：聴神経腫瘍の包括的理解と最適な治療選択にむけて. 脳神経外科ジャーナル 2020; 30: 29-40.
- 11) Yanamadala V, Williamson RW, Fusco DJ, et al: Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. World Neurosurg 2013; 79: 593-598.
- 12) Hussein ST, Piccirillo E, Sanna M: On "Malignant transformation of acoustic neuroma/ vestibular schwannoma 10 years after gamma knife stereotactic radiosurgery". Skull Base 2010; 20: 381-388.
- 13) 岡本牧人：老人性難聴の特徴. JOHNS 1989; 5: 1723-1727.
- 14) Paldor I, Chen AS, Kaye AH: Growth rate of vestibular schwannoma. J Clin Neurosci 2016; 32: 1-8.
- 15) Hajioff D, Raut VV, Walsh RM, et al: Conservative management of vestibular schwannomas: third review of a 10-year prospective study. Clin Otolaryngol, 2008; 33: 255-259.

末梢性顔面神経麻痺表情筋回復後の電気味覚検査 および耳小骨筋反射について

佐藤輝幸、東海林 史、鈴木貴博、野口直哉、
山崎宗治、舘田 豊、白根しおん、太田伸男

東北医科薬科大学 医学部 耳鼻咽喉科

はじめに

顔面神経麻痺の原因はさまざまであるが、ベル麻痺とハント症候群は特発性顔面神経麻痺の原因として最も一般的である¹⁾。顔面神経は表情筋、味覚、涙分泌、唾液分泌、内耳保護に関わる耳小骨筋反射を支配する²⁾。そのため、末梢性顔面神経麻痺は耳小骨筋反射の低下や味覚障害も患側に起こす。顔面神経麻痺治療の主眼は表情筋麻痺治療であるが²⁾、実臨床においては表情筋麻痺が治癒したにもかかわらず耳症状や味覚障害が残存する症例を経験する。しかしながら、表情筋麻痺治療後の耳症状や味覚障害への研究はほとんどない。本研究の目的は、表情筋麻痺治療後の味覚や耳小骨筋反射の回復を評価することである。

対象と方法

1. 対象

本研究は、大曲厚生医療センターにて末梢性顔面神経麻痺を治療し表情筋麻痺が治癒した25人（平均年齢±標準偏差：50.8±16.2歳、男性：14人、女性：11人）を対象とした。内訳は、ベル麻痺：14人、無帯状疱疹性ヘルペス（zoster sine herpete：以下ZSH）：1人、ハント症候群：10人であった。発症からの平均治療開始期間は2.6日（0-8日）であり、全例が抗ウイルス薬とステロイドで治療され、経過観察期間は6か月とした。3分法で10dB以上左右差、健側耳小骨筋反射無反応、器質的疾患を認めた症例は除外した。

本研究は大曲厚生医療センター倫理委員会にて

承認された（No. 20-038）。

2. 評価法

評価法は、表情筋スコア（柳原法）³⁾、電気味覚検査閾値、耳小骨筋反射閾値（以下AR）、誘発筋電図検査（以下ENoG）を検討項目とした。

表情筋麻痺改善は柳原法により、最終表情筋スコアが36点以上で病的共同運動が軽度までを治癒⁴⁾、左右の電気味覚閾値が6 dB以上の場合に有意⁵⁾とした。耳小骨筋反射については、6か月時点において110dBにおける0.5-2 kHzでの患側振幅/健側振幅にて計測し、90%を超えたものを治癒と定義した。

統計解析にはJMP14 統計ソフト（SAS Institute Japan）を使用し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

1. 治療前後の表情筋麻痺評価

図1に治療前最低表情筋スコアと治療後6か月表情筋スコアを示す。治療前の表情筋スコアは症例により異なるが、6か月後には全例が治癒している。

2. 治療前後の電気味覚検査閾値評価

図2は初診時と治療後6か月時点での電気味覚検査閾値の患側と健側の差比較を示す。初診時平均値は7.8dB、治療後6か月では1.8dBであった。治療後電気味覚検査閾値差は、初診時と比較して有意に改善していた（ $p < 0.01$: マン・ホイット

ニー U 検定)。1 人のみ治療後に閾値差が拡大（悪化）していた。

治療前電気味覚検査閾値正常は 5 人（20%）、治療後 6 か月では 23 人（92%）であった。治療前後で正常者数は有意に増加を認めた（ $p < 0.01$: X^2 検定）。

3. 治療前後の耳小骨筋反射閾値評価

初診時と治療後 6 か月時点での AR 閾値評価を図 3 に示す。治療前は 28.6% で、治療後は 66.8% であった。治療後 AR 閾値評価は、初診時と比較して有意に改善していた（ $p < 0.01$: マン・ホイットニー U 検定）。この評価法において、表情筋麻痺治療後も、60% の患者は AR が治癒していない。治療前は 1 人のみが正常で、治療後は 10 人（40%）が正常であった。治療前後で正常者数は有意に増

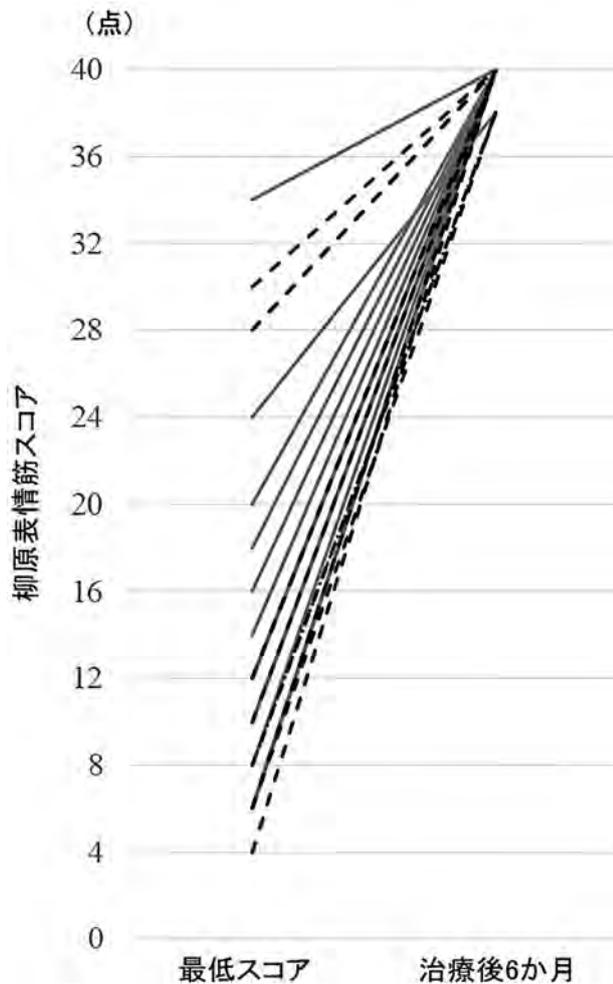


図 1 治療前後の表情筋麻痺評価
最低柳原表情筋スコアは患者により異なるが、全症例が治療後 6 か月で治癒となった。軽度の共同運動が存在しても、最終的な表情筋スコアが 36 ポイント以上では治癒と定義した。
— ベル麻痺 (n=14), --- ハント症候群 (n=10), ... ZSH (Zoster sine herpette) (n=1)

加を認めた（ $p < 0.01$: X^2 検定）。

4. 治療後の電気味覚検査と耳小骨筋反射における正常者数の比較

治療後の電気味覚検査による正常者数は、治療後の AR による正常者数と比較すると有意に多かった（ $p < 0.01$: X^2 検定）。

考察

顔面神経麻痺における電気味覚検査閾値と AR は、表情筋麻痺予後のバイオマーカーである⁶⁻⁸⁾。

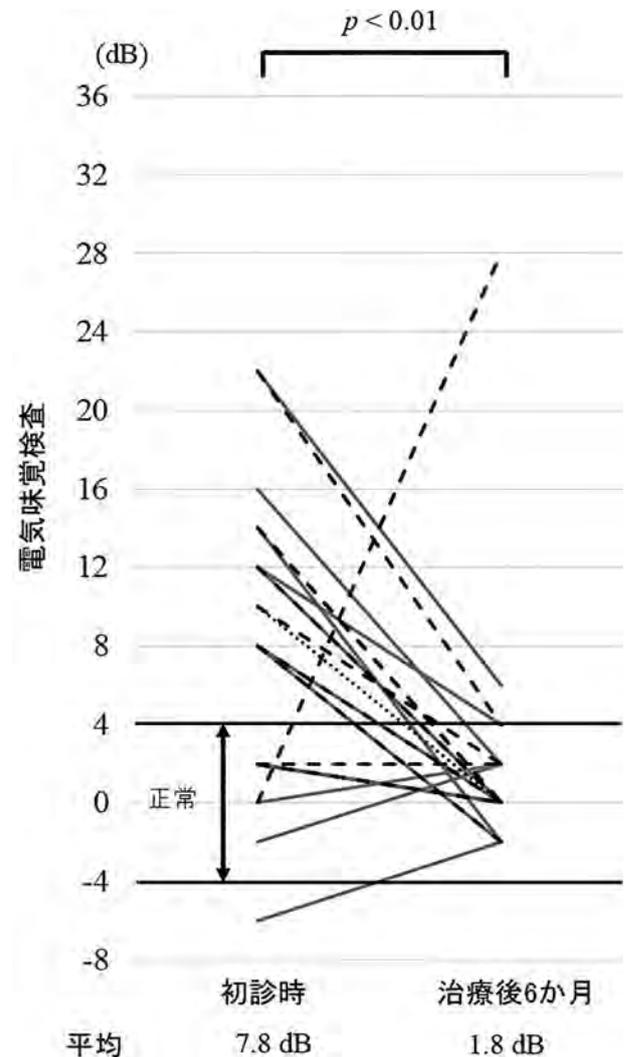


図 2 治療前後の電気味覚検査閾値評価
患側と健側間の治療前平均差は 7.76 dB であった。電気味覚検査における患側と健側間の 4 dB 以下の差は、正常と定義される。電気味覚検査閾値は、治療前には 5 例（20%）が正常。治療後平均差は 1.76 dB であった。電気味覚閾値は、治療後 6 か月で 23 人（92%）が正常であった。治療後味覚閾値は、治療前と比較して統計学的に有意に改善した（ $p < 0.01$: マン・ホイットニー U 検定）。
— ベル麻痺 (n=14), --- ハント症候群 (n=10), ... ZSH (Zoster sine herpette) (n=1)
↑: 正常範囲

渉猟しえる範囲において、顔面神経麻痺患者の表情筋治癒後の電気味覚検査閾値およびARの研究はない。我々は表情筋麻痺治癒後でも、電気味覚検査閾値とARが改善しない症例があることを示した。

電気味覚検査閾値比較は正常者との比較も考慮した^{8,9)}が、閾値は年齢とともに高くなるため¹⁰⁾、本研究では患側と健側の差を比較した。多くの症例で、表情筋麻痺治癒後に患側と健側の差が小さくなり、味覚は改善したが、1例のみ治療後6か

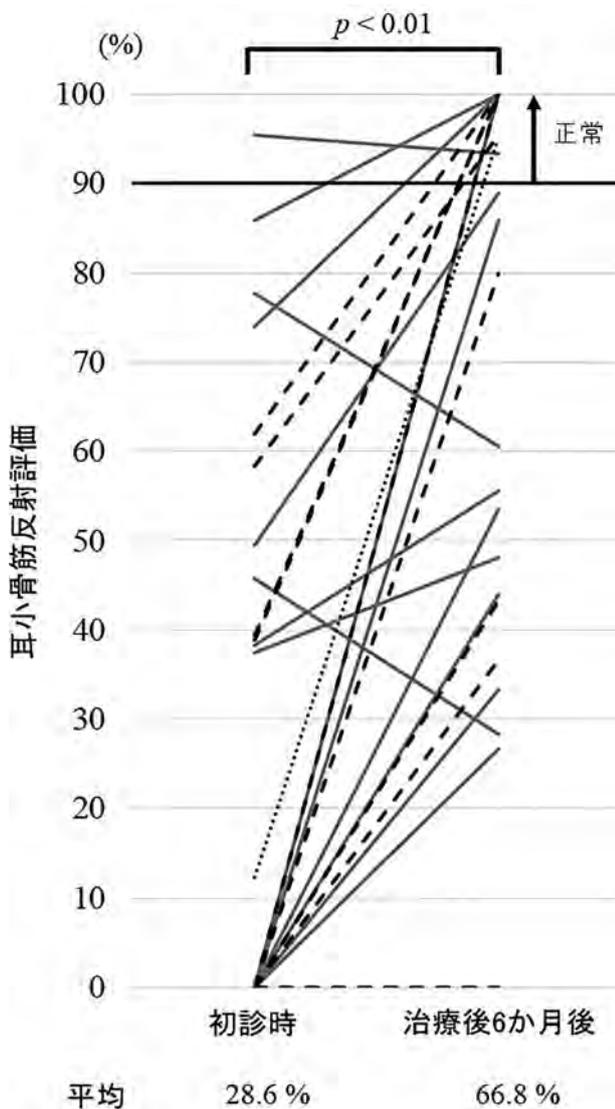


図3 治療前後の耳小骨筋反射閾値評価
 治療前平均耳小骨筋反射評価は28.6%であった。耳小骨筋反射は、110dBにおける0.5-2 kHzでの患側振幅/健側振幅にて計測し、90%以上を治癒と定義した。耳小骨筋反射評価は、治療前では1人(4%)のみが正常であった。治療後平均耳小骨筋反射評価は66.8%であった。治療後6か月時点で10人(40%)が正常であった。耳小骨筋反射評価は、治療前と比較して治療後に有意に改善していた ($p < 0.01$:マンホイットニーU検定)。
 — ベル麻痺 (n=14), --- ハント症候群 (n=10), ... ZSH (Zoster sine herpette) (n=1)
 ↑: 正常範囲

月で閾値上昇し、味覚が悪化していた。

ARの評価法には様々な意見があり、顔面神経麻痺検査としてAR評価を使用するときには反射の定量的測定が必要となる。この反射は、反射誘発への最小刺激音に比較的大きな個人差があるため音圧の絶対値ではなく、患側と健側の最小刺激音圧差を指標とすることが提唱されている¹¹⁾。しかしながら、顔面神経麻痺患者の多くはARが減弱あるいは消失しているため、前述の方法で判定すると、反射を見落とす危険性がある。以上よりARの微小変化を見落とさないよう、耳小骨筋反射は110dBにおける0.5-2 kHzでの患側振幅/健側振幅にて評価した。AR評価が90%以上を正常としたことは議論の余地がある。これについては柳原法による表情筋治癒が90%以上と定義されていることより、正常AR評価を90%以上と定義した。本研究は表情筋麻痺が治癒しても60%にAR障害が残存することを示した。仮に、治癒閾値を50%に設定しても28%の患者は正常以下であった。ARが低下すると、強大音への耐性が低下し、聴覚過敏症が出現する。音感受性への突発的増大は、異常ARに関連する症状である。この状態は、音圧増加に対する感受性増加(聴覚過敏)と、語音明瞭度検査における語音認識閾値低下として示される単語認識能力低下を示す(ロールオーバー現象)。この障害は常にAR不反応と同時に発症する¹²⁾。片耳であれば日常生活への影響は小さいかもしれないが、臨床現場では考慮すべきことである。

治療後6か月の電気味覚検査正常者数は、治療後AR正常者数と比較すると有意に多い。ARは味覚に比べ回復し難いことを示した。その理由は、細い神経は太い神経と比較して圧変化への耐性があり^{6,13)}、神経回復は太い神経から起こる¹³⁾ためと推定した。神経径を比較すると顔面神経本幹>鼓索神経>アブミ骨筋への神経となっており¹⁴⁾、AR回復が遅れた可能性がある。加えて、アブミ骨筋は横紋筋であるため神経麻痺が長引くと筋廃用が起こる可能性も考えた。それゆえ、アブミ骨筋廃用は発症初期には影響が小さく、神経損傷が軽度の場合はARが出現することでARは表情筋麻痺改善予後因子として使用できる。しかし、発症後期ではアブミ骨筋廃用の影響を受け表情筋麻痺が治癒してもARが発現しない可能性を推測した。

このことについては今後の検討課題である。

本研究での Limitation としては、AR 正常化を検討するための評価方法は確立されていない。したがって、柳原法での治癒判定（40ポイント中36以上）に従い、本研究では110dBにおける0.5-2 kHzでの患側振幅/健側振幅にて計測し、90%以上を治癒と定義した。これについては今後よりさらなる徹底的な検討をする必要があると考える。

結語

末梢性顔面神経麻痺治療後の表情筋麻痺治癒症例に、味覚やARが回復しない症例がいた。治療後6か月時点で、治療後の電気味覚検査による正常者数は治療後のARによる正常者数と比較すると統計学的に有意に多かった。医師は、表情筋麻痺治療後も耳症状や味覚障害が続くことに注意する必要がある。

参考文献

- 1) Owusu JA, Stewart CM, Boahene K: Facial nerve paralysis. *Med Clin North Am* 2018; 102: 1135-1143.
- 2) Kochhar A, Larian B, Azizzadeh B: Facial nerve and parotid gland anatomy. *Otolaryngol Clin North Am* 2016; 49: 273-284.
- 3) Satoh Y, Kanzaki J, Yoshihara S: A comparison and conversion table of 'the House-Brackmann facial nerve grading system' and 'the Yanagihara grading system'. *Auris Nasus Larynx* 2000; 27: 207-212.
- 4) 日本顔面神経研究会：顔面神経麻痺診療の手引－Bell麻痺と Hunt 症候群－。金原出版, 2011.
- 5) 八木沼裕司, 小林俊光, 斎由美子, 他：電気味覚検査の中耳術前検査としての有用性。日耳鼻会報 1996; 99: 1635-1640.
- 6) 中川五男, 日高昌三, 上杉文彦, 他：顔面神経麻痺における味覚・聴覚異常と予後。麻酔 2005; 54: 30-33.
- 7) Tojima H: Measurement of facial nerve conduction velocity and its application to patients with Bell's palsy. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988; 446: 36-41.
- 8) Tomita H, Ikeda M: Clinical use of electrogustometry: strengths and limitations. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002; 546: 27-38.
- 9) Murphy C, Quiñonez C, Nordin S: Reliability and validity of electrogustometry and its application to young and elderly persons. *Chem Senses* 1995; 20: 499-503.
- 10) Khan AM, Narayanan VS, Puttabuddi JH, et al: Comparison of taste threshold in smokers and non-smokers using electrogustometry and fungiform papillae count: a case control study. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: ZC101-105.
- 11) 中山堯之：顔面神経麻痺検査としての耳小骨筋反射の意義。耳鼻臨床 1981; 74: 1877-1895.
- 12) Welkoborsky HJ, Amedee RG, Elkhatieb A, et al: Auditory-evoked brain-stem responses and auditory disorders in patients with Bell's palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991; 248: 417-419.
- 13) 八木伸也, 深沢達也：末梢性顔面神経麻痺における耳小骨筋反射。耳鼻臨床 1981; 75: 317-325.
- 14) Agur AMR, Dalley AF: Facial nerve (CN VII). *Grant's Atlas of Anatomy*. 14th ed. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer 2016; 802-803.

ミトコンドリア病（MELAS）症例における聴力経過の検討

岡本昌之、木村幸弘、藤枝重治

福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

【はじめに】

ミトコンドリアはATP（エネルギー）の産生、活性酸素種の発生による酸化ストレス、アポトーシスなど多くの生命現象に深くかかわる細胞内小器官であり、ミトコンドリアの機能障害はさまざまな臓器とくにエネルギー需要の高い脳、筋、心臓、内耳、膵臓、腎、消化管を中心に多彩な症状をもたらす¹⁾。MELAS（mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode）はミトコンドリア病のなかでもっとも頻度が高い病型であり、脳卒中様発作（stroke-like episode）を特徴的な症状とし、筋症状（筋力低下、高CK血症など）、内分泌症状（糖尿病、低身長など）、心筋症状（心筋症、伝導障害など）とともに約半数の患者に感音難聴を合併する。初発年齢は、15歳未満が全体の約70%を占め、脳卒中様症状とけいれんが初発症状であることが多いが、難聴が初発症状となる場合もある。ミトコンドリア障害にともなう難聴の進行は一般的に緩徐であるといわれているが、時に補聴器装用効果の乏しい両側高度感音難聴に進行する。今回我々は当院にて経験したMELAS症例12例について、難聴発症年齢、難聴の程度、聴力経過、MRI所見、随伴症状について検討した。

【対象】

2010年4月から2021年3月の過去11年間に福井大学医学部附属病院にてmtDNAのロイシン転移RNA（MT-TL1）遺伝子におけるm.3243A>G点変異を確認し、MELASと診断された12症例を対象とした。症例の内訳は男性5名、女性が7名で年齢は12～58歳（平均39.1歳）であった。それぞれの症例のMELAS確定診断時の年齢は4～44歳（平均

27.7歳）であった。症例1と2、症例7と8はそれぞれ親子の症例であった（表1）。

【結果】

純音聴力検査にて難聴を認めた症例は12例のうち9例（75%）であった。難聴の発症年齢は、小児期（～20歳）が4例、20～30歳代が3例、40～50歳代が1例、難聴の自覚がなく発症年齢不詳が1例であった。9症例のうち7症例においてはMELAS確定診断以前から難聴を発症しており、MELAS確定診断の10年以上前から難聴があった症例も2例認められた（症例1，6）。耳鼻咽喉科初診時の聴力検査では、軽度から中等度の感音難聴を呈しており、水平型が7例、高音漸減型を呈した症例が2例であった。2症例（症例1，10）においては左右差を認めたが、その他は左右対称の感音難聴であった。聴力経過を追うことができた症例は5例（症例1～5）で、5例10耳の観察中の聴力閾値の上昇は平均2.5dB/年であった。合併症状との関連を検討してみると、脳卒中様症状を呈していた2症例（症例1，3）では平均3.9dB/年の閾値上昇と難聴の進行が早く、それぞれ十数年の経過を経て、両側高度感音難聴へと進行した症例であった。それ以外の症例（症例2，4，5）では1.6dB/年と聴力悪化の進行はゆるやかであった。症例1のMRI所見では、両側大脳白質のT2強調画像（T2WI）およびFLAIR画像にて複数の高信号域と、小脳を含む脳全体の軽度の萎縮が認められた。また症例3においては著明な脳萎縮とともに左頭頂葉から側頭葉、後頭葉にかけて拡散協調画像（DWI）にて広範な高信号域および浮腫性変化を認めておりMELASにおけるMRI所見の

典型的な像であった（図1）。聴力悪化がゆるやかであった3症例（症例2, 4, 5）では、MRI所見に異常所見を認めないか撮影されていなかった。聴力検査が1度しか施行されていない症例でも初診時聴力域値が高い症例10, 12においては脳卒中発作を認めており、症例6では脳卒中発作は見られていなかったが、MRIにてT2強調画像にて両側大脳白質に高信号の多発と小脳の萎縮所見を認めた。

【考察】

MELASはミトコンドリア病のなかでもっとも頻

度の高い病型であり、mtDNAのロイシン（UUR）転移RNA（MT-TL1）遺伝子におけるm.3243A>G点変異（アデニンからグアニンへの点突然変異）が原因の8割を占める²⁾。一方、糖尿病の母系遺伝にも関係することが報告されており³⁾、Odawaraらは日本人のインスリン非依存性糖尿病患者の1%に3243点変異がみられたと報告している⁴⁾（MIDD：Maternally inherited diabetes with deafness）。MELASには約半数に感音難聴を合併するといわれており、特徴的な聴力変化は、両側進行性感音難聴で、オーディオグラムは左右対称性、高音漸減型または水平型であるとされている。

表1 MELAS 症例

症例	性別	年齢	MELAS 診断年齢	難聴発症年齢	初診時聴力 dB (右/左)	聴力型	聴力経過 (右/左)		脳卒中様発作	糖尿病	心筋症
1	女	39	32	14	26.3 / 62.5	水平型	4.8dB/年	3.2dB/年	(+)	(+)	(+)
2	男	14	9	9	32.5 / 35.0	水平型	1.0dB/年	1.6dB/年	(-)	(+)	(-)
3	女	40	28	22	43.8 / 50.0	水平型	3.9dB/年	3.8dB/年	(+)	(+)	(+)
4	女	40	23	16	25.0 / 27.5	高音漸減	1.8dB/年	2.0dB/年	(-)	(+)	(+)
5	男	53	37	34	33.7 / 31.2	高音漸減	1.5dB/年	1.4dB/年	(-)	(+)	(+)
6	男	47	47	36	76.3 / 77.5	水平型			(-)	(+)	(+)
7	女	38	30	(-)	5.0 / 5.0	正常			(-)	(+)	(-)
8	女	12	4	(-)	30dB (Peep show)	正常			(+)	(-)	(-)
9	男	43	14	自覚無	45.0 / 40.0	水平型			(-)	(+)	(-)
10	男	33	21	14	87.5 / 61.3	水平型			(+)	(-)	(+)
11	女	52	44	(-)	13.8 / 16.3	正常			(-)	(+)	(+)
12	女	58	43	40	52.5 / 51.2	水平型			(+)	(-)	(+)

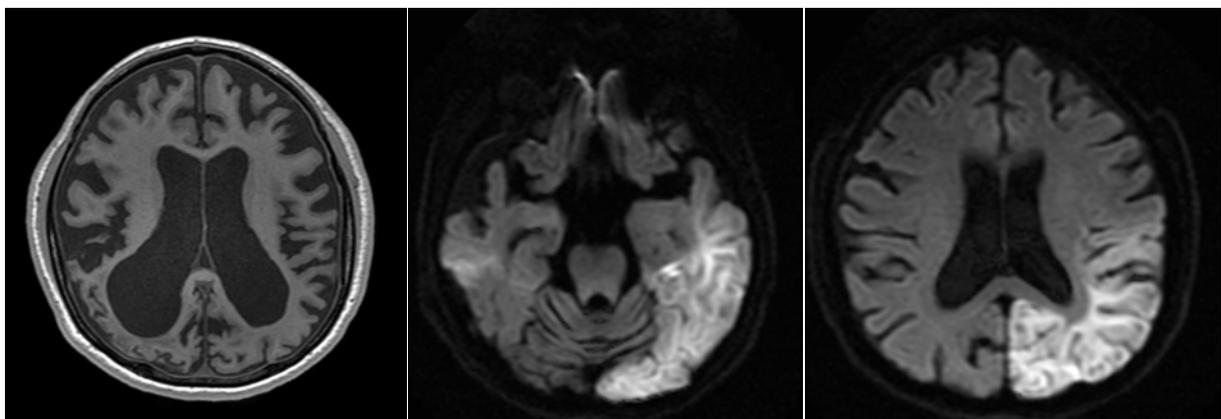


図1 症例3のMRI画像
 著明な脳萎縮と左頭頂葉～側頭葉～後頭葉にかけて、血管支配域に一致しないDWI高信号域を認める。

mt3243変異を伴う症例における聴力経過に関しては、Yamaosbaらは、MIDD5症例において年間1.5-7.9dBの閾値上昇⁵⁾、山名らは、ミトコンドリア脳筋症3例で年間平均4.8dB、糖尿病例(MIDD)2症例で年平均1.7dBであったことを報告している⁶⁾。今回我々の検討した12症例では9例(75%)に感音難聴を認めており、難聴を伴う症例が多く存在した。MELASと確定診断される以前から難聴を発症している症例が多く、若年発症の水平型あるいは高音漸減型の進行性難聴で糖尿病や不整脈の合併のある症例においては積極的にミトコンドリア遺伝子異常を疑う必要があると考えられた。聴力経過を追えた5症例に関しては、典型的なMELAS症例(脳卒中様発作を伴う症例)では難聴進行が早く、脳卒中様発作を認めていない症例においては難聴進行が遅い傾向を認めた。ミトコンドリア異常に起因する難聴は内耳性難聴が主であるといわれており⁷⁾、ミトコンドリアの酸化的リン酸化により産生されるATPの減少にともない、ATPを駆動力とするNa-KポンプやCaポンプの障害によって有毛細胞、血管条の障害が起こることによると推定されている⁸⁾。その一方で、ミトコンドリア機能障害においては小・中動脈系の平滑筋にミトコンドリアが異常集積することにより壊死性変化をおこし、血管径が小さくなり虚血の原因となるミトコンドリア・アンジオパチーという病態が存在する。この病態が聴覚神経路におきると後迷路性難聴をきたすと考えられている。高度感音難聴に至った2症例のうち、症例1に対しては人工内耳埋め込み術を施行し、人工内耳装用効果を得ている。症例3に関しては補聴器装用効果も乏しいが、後迷路性難聴の影響も大きいと判断して人工内耳はおこなわず経過観察をおこなっている。

【まとめ】

MELASと診断された12症例において感音難聴は

9/12(75%)に認められ、そのうち7例において難聴は確定診断前に発症していた。脳卒中様発作を認める症例やMRI異常を認める症例は難聴進行が早い傾向にあり、2症例において両側高度感音難聴に進行した。

【参考文献】

- 1) DiMauro S Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2656-2668.
- 2) Goto Y, Nonaka I, Horai S: A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651-653.
- 3) van den Ouweland JMW, Lemkes HHPJ, Ruitenbeek W, et al: Mutation in mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat gene* 1992; 1: 368-371.
- 4) Odawara M, Sasaki K, Yamashita K: Prevalence and clinical characterization of Japanese diabetes mellitus with an A-to-G mutation at nucleotide 3243 of the mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1290-1294.
- 5) Yamasoba T, Oka Y, Tsukuda K, et al: Auditory findings in patients with maternally inherited diabetes and deafness harboring a point mutation in the mitochondrial transfer RNA^{Leu}(UUR) gene. *Laryngoscope* 1996; 106: 49-53.
- 6) 山名高世, 鈴木幹男, 駒田一朗, 他: ミトコンドリア点変異による聴覚障害の検討. *耳鼻臨床* 1997; 90: 1201-1207.
- 7) 森 正博: Kearns-Shy 症候群症例と難聴の病態について. *Audiology Japan* 1984; 27: 57-63.
- 8) Cortopassi G, Hutchin T: A molecular and cellular hypothesis for aminoglycoside-induced deafness. *Hear Res* 1994; 78: 27-30.

音響障害におけるアルドース還元酵素阻害薬の 保護効果の検討

柳園昂太、松本 信、田中秀峰、廣瀬由紀、田渕経司

筑波大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

はじめに

アルドース還元酵素阻害薬 (aldose reductase inhibitor : ARI) は、グルコースをソルビトールに変換するアルドース還元酵素の働きを阻害し、糖尿病性合併症の原因となる細胞内へのソルビトール蓄積を抑制する作用を持つ。糖尿病性神経障害に対する治療薬として用いられており、最近の研究で網膜や脳神経細胞の保護作用が報告されている¹⁾。我々は過去にゲンタマイシン耳毒性に対するARIの耳保護効果について検討し、その有効性を報告した。今回我々は、音響性聴器障害に対するARIの保護効果について検討した。

対象と方法

1. 音響障害に対するARIの保護効果の検討 (in vivo)

Preyer 反射陽性、8-9 週齢の ddY マウスを使用した。コントロール群は生理食塩水を、ARI 投与群は 8 mg/kg、32mg/kg に分け、音響負荷直前に経口胃内投与した。音響刺激は 4 kHz 純音を用い、128 dB SPL の音響負荷を 4 時間行った。Pentobarbital を腹腔内投与した後、音響負荷前後の ABR (測定周波数は 4, 8, 16 kHz とした) を測定し、コントロール群との ABR 閾値変化を比較検討した。また、負荷後 2 週目の蝸牛を摘出し、4 % パラフォルムアルデヒドで全身灌流後に固定。摘出蝸牛を surface preparation にてプロピジウムアイオダインで染色し、有毛細胞の数を計測した。

2. ステロイド内耳保護効果に対するARIのadd-on効果の検討 (in vivo)

Preyer 反射陽性、8 週齢の B6J 系マウスを使用した。コントロール群には生理食塩水を、ARI 投与群は ARI (32 mg/kg) を、ステロイド投与群はプレドニン (PSL) (0.1, 0.3, 1.0 mg/kg) を、ARI+PSL 投与群は音響負荷直後から PSL 1.0 mg/kg と ARI (32 mg/kg) を併用し、各々 1 日 1 回、音響負荷直後から 2 週間経口胃内投与した。音響負荷前後の ABR を測定し、コントロール群との ABR 閾値変化を比較検討した。

結果

(1) 音響負荷直前に ARI 32mg/kg を投与した群では、音響負荷後 1 週目と 2 週目のいずれにおいても ABR 閾値上昇が抑制された。また、音響負荷後 2 週目の蝸牛を摘出し、有毛細胞数の計測を行い、ARI 32mg/kg を投与した群で有毛細胞の消失が抑制された。

(2) 音響負荷後から ARI 32mg/kg を投与した群において、音響負荷後 2 週目の ABR 閾値変上昇が抑制された。また、PSL 1.0mg/kg 単独投与群に比べ、ARI+PSL 併用投与群では有意に音響負荷後 2 週目の ABR 閾値上昇が抑制された。

考察

アルドール還元酵素阻害薬 (ARI) は、グルコースからソルビトールを合成するポリオール経路の律速酵素であるアルドール還元酵素を阻害する。

このポリオール代謝亢進に伴うソルビトール蓄積が、細胞内浸透圧の上昇²⁾、一酸化窒素 (NO) の合成異常³⁾、プロテインキナーゼC活性異常⁴⁾、酸化ストレス⁵⁾を誘発することで細胞障害を来し、糖尿病性神経障害の成因と報告されてきた。ARIの網膜や脳神経細胞の保護効果も示され、今回は音響障害におけるARIの関与について検討し、強大音負荷後に有意なABR閾値上昇の抑制を認め、ARIの内耳保護効果を示唆する結果となった。また、音響障害に対するPSLの保護効果へのARIのadd-on効果も本実験で示唆された。今後は、その作用機序の詳細について追加検討する必要がある。

まとめ

音響障害におけるARIの耳保護効果について検討した。音響負荷直前のARI投与が、音響負荷前後のABR閾値上昇と有毛細胞消失率を有意に減少させた。PSL単独投与に比べ、ARIとPSL併用投与群では、有意に強大音負荷後のABR閾値上昇が抑制された。ステロイドの耳保護効果に対するARIのAdd-on効果が示唆された。

文献

- 1) Sekiguchi K, Kohara N, Baba M, et al.: Aldose reductase inhibitor ranirestat significantly improves nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy: A randomized double - blind placebo - controlled study in Japan. *J Diabetes Investig* 2019; 10: 466-474.
- 2) Gabbay KH: The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N Engl J Med* 1973; 288: 831-836.
- 3) Ceriello A: New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1589-1996.
- 4) Kim J, Rushovich EH, Thomas TP, et al: Diminished specific activity of cytosolic protein kinase C in sciatic nerve of streptozocin-induced diabetic rats and its correction by dietary myo-inositol. *Diabetes* 1991; 40: 1545-1554.
- 5) Sonta T, Inoguchi T, Tsubouchi H, et al: Evidence for contribution of vascular NAD(P)H oxidase to increased oxidative stress in animal models of diabetes and obesity. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 115-123.

内耳有毛前駆細胞における Foxo3 および 増殖因子シグナルを介した繊毛形成の亢進

角木拓也^{1,2)}、大和田 築^{1,2)}、中野雅也^{1,2)}、小島 隆²⁾、高野賢一¹⁾

1) 札幌医科大学医学部 耳鼻咽喉科学講座

2) 同 フロンティア医学研究所 細胞科学部門

はじめに

内耳有毛細胞は自己再生能がなく、その障害は不可逆的であるため、内耳性難聴における再生医療が待ち望まれている。内耳有毛細胞の正常な機能、形態には細胞極性が非常に重要であり、これまでに我々は細胞極性を有するには細胞接着、一次繊毛形成が重要であることに着目し、内耳有毛細胞におけるタイト結合についての研究や一次繊毛形成の動態に関する研究を行ってきた^{1,2)}。一方、最近、細胞極性、代謝、アポトーシスに関与するとされるフォークヘッド型転写因子である Foxo3 の内耳性難聴への関与が注目されている。この Foxo3 に関しては騒音暴露により Foxo3 knockout マウスの外有毛細胞死が誘発されるとした報告や、白金製剤による難聴への Foxo3 の関与の報告がなされている^{3,4)}。また、ヒトにおいても、騒音性難聴者における FOXO3 遺伝子の関係を示唆する報告がなされている⁵⁾。そこで今回我々は、温度感受性マウス内耳有毛前駆細胞を用いて、Foxo3 が関係する TGF- β シグナル伝達経路、および EGF シグナル伝達経路の繊毛形成、平面内細胞極性への関与の解析を行った。

材料および方法

材料は温度感受性 SV40-large T antigen 遺伝子導入マウスの胎児より分離培養し、不死化させた内耳有毛前駆細胞 (UB/OC-2) を用いた (gifted from professor Matthew Holley)。本細胞株は培養温度 33℃ の環境下では未分化な状態で、増殖可能であり、

培養温度 39℃ とすることで有毛細胞へと分化する。本細胞を用い、以下の解析を行った。

①培養温度を 39℃ とし、分化させた細胞を TGF- β receptor 阻害剤 (EW-7197) および EGF receptor 阻害剤 (AG-1478) で処置し、免疫染色により細胞極性制御因子である PAR-3 の局在変化を解析し、さらに免疫染色、SEM (走査電子顕微鏡) により繊毛形成の変化を解析。

②培養温度を 39℃ とし、分化させた細胞を EW-7197、AG-1478 で処置し、細胞遊走能の変化を wound healing assay により解析。

③培養温度を 39℃ とし、分化させた細胞に siRNA-Foxo3 を導入し、EW-7197、AG-1478 で処置し、免疫染色、SEM により繊毛形成の変化を解析し、wound healing assay により細胞遊走能の変化を解析。

結果

まず、免疫染色および SEM により TGF- β receptor 阻害剤および EGF receptor 阻害剤処置による繊毛形成、平面内細胞極性の変化を解析した。細胞極性制御因子である PAR-3 の免疫染色の結果、TGF- β receptor 阻害剤処置による PAR-3 の細胞膜への移行を認めた (Fig. 1)。また、Acetylated tubulin、F-actin の免疫染色の結果、TGF- β receptor 阻害剤処置による繊毛形成の亢進を認め、F-actin 陽性であることが確認され、SEM による解析でも TGF- β receptor 阻害剤処置による繊毛形成の亢進が観察された (Fig. 2)。同様に、免疫染色により、EGF receptor 阻害剤処置による PAR-3 の細胞膜への移行および

繊毛形成の亢進が観察された (Fig. 3)。そして、wound healing assay により細胞遊走能の変化を解析したところ、TGF- β receptor 阻害剤およびEGF receptor 阻害剤処置による細胞遊走能の低下が観察された (Fig. 4)。

続いて、siRNA-Foxo3 導入により Foxo3 をノックダウンした場合の繊毛形成の変化を解析した。免疫染色、SEM による解析から、TGF- β receptor

阻害剤処置により亢進した繊毛形成が siRNA-Foxo3 導入により抑制されることが示された (Fig. 5)。同様に EGF receptor 阻害剤処置により亢進した繊毛形成が siRNA-Foxo3 導入により抑制されることも示された (Fig. 6)。

最後に、siRNA-Foxo3 導入により Foxo3 をノックダウンした場合の細胞遊走能の変化を wound healing assay により解析したところ、TGF- β receptor

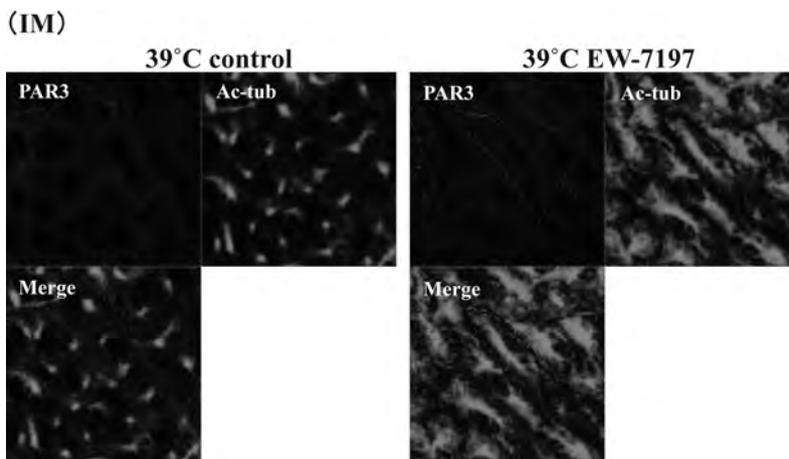


Fig. 1 EW-7197 処置による細胞極性制御因子 PAR-3 の局在変化

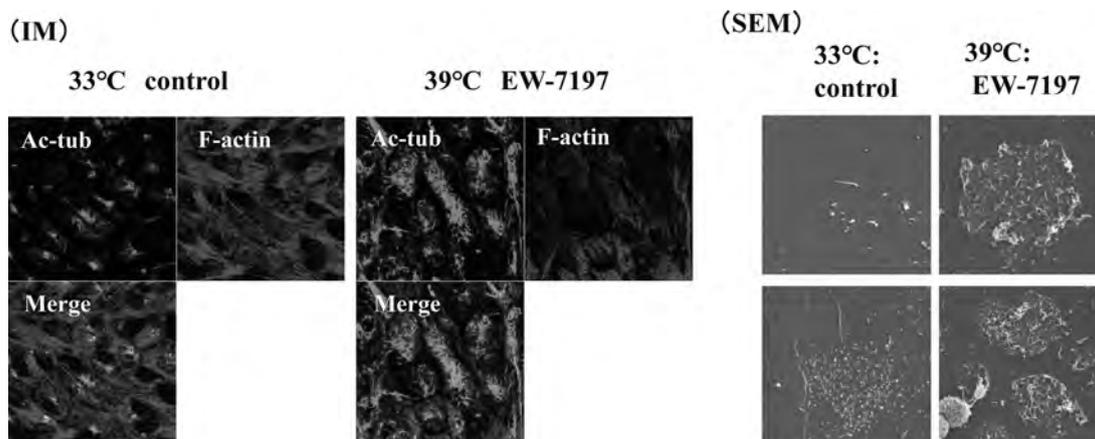


Fig. 2 EW-7197 処置による繊毛形成の亢進

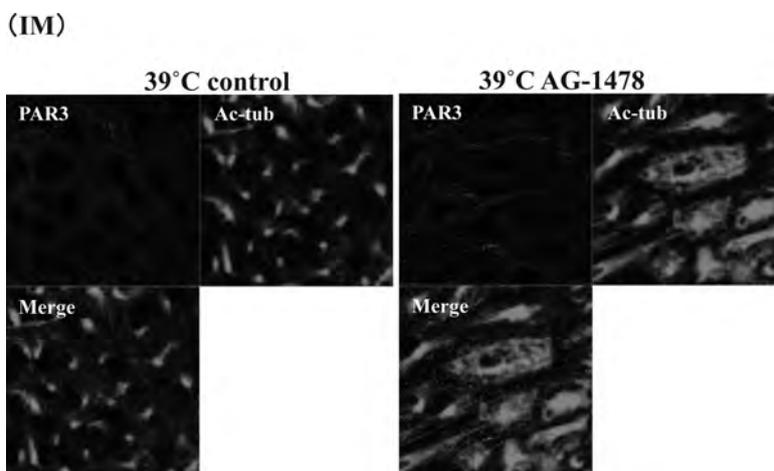


Fig. 3 AG-1478 処置による繊毛形成の亢進および PAR-3 の局在変化

阻害剤および EGF receptor 阻害剤処置により低下した細胞遊走能が siRNA-Foxo3 導入により亢進した (Fig. 7)。

考察

冒頭でも述べたように Foxo3 の内耳性難聴への関与が注目されているが、その機序についてはまだ不明な点が多い。本研究では TGF- β シグナル伝

達経路および EGF シグナル伝達経路が内耳有毛細胞における繊毛形成に関わることが示された。TGF- β receptor 阻害剤および EGF receptor 阻害剤処置により細胞遊走能が低下していたことから、細胞の分化度が進み、繊毛形成、平面内細胞極性の変化が起こっているものと考えられた。さらに Foxo3 をノックダウンすることにより、繊毛形成、細胞遊走能の変化が抑制されることから、その経

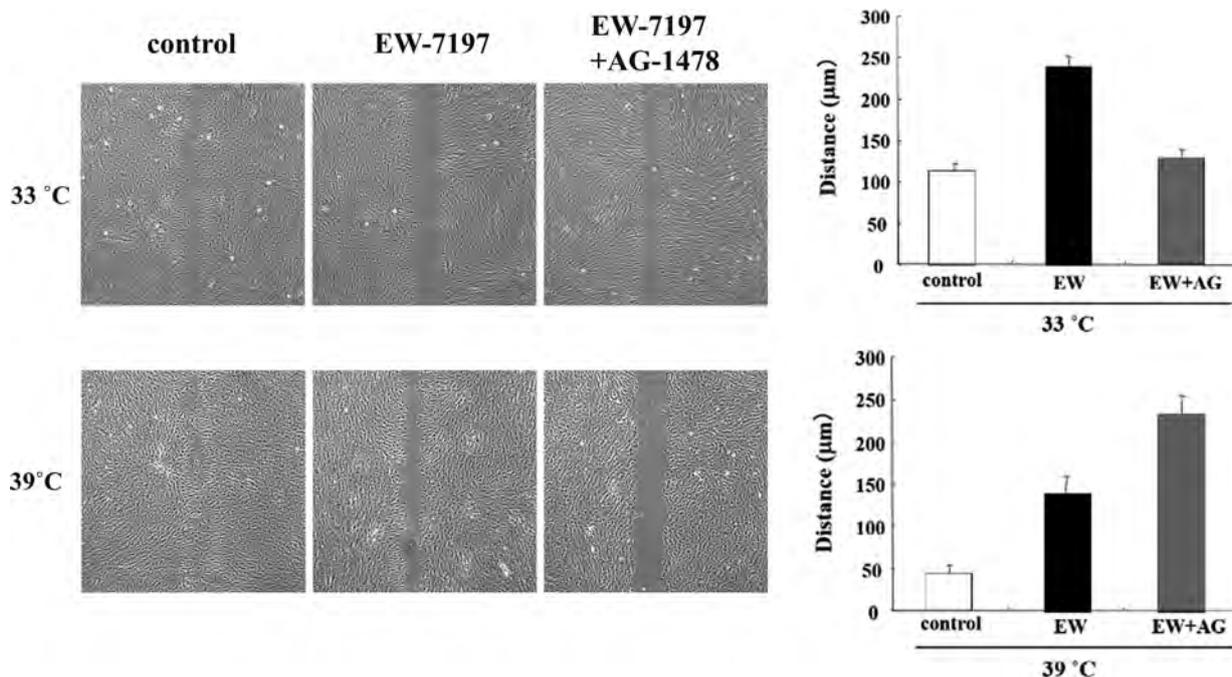


Fig. 4 EW-7197 処置および AG-1478 処置による細胞遊走能の低下

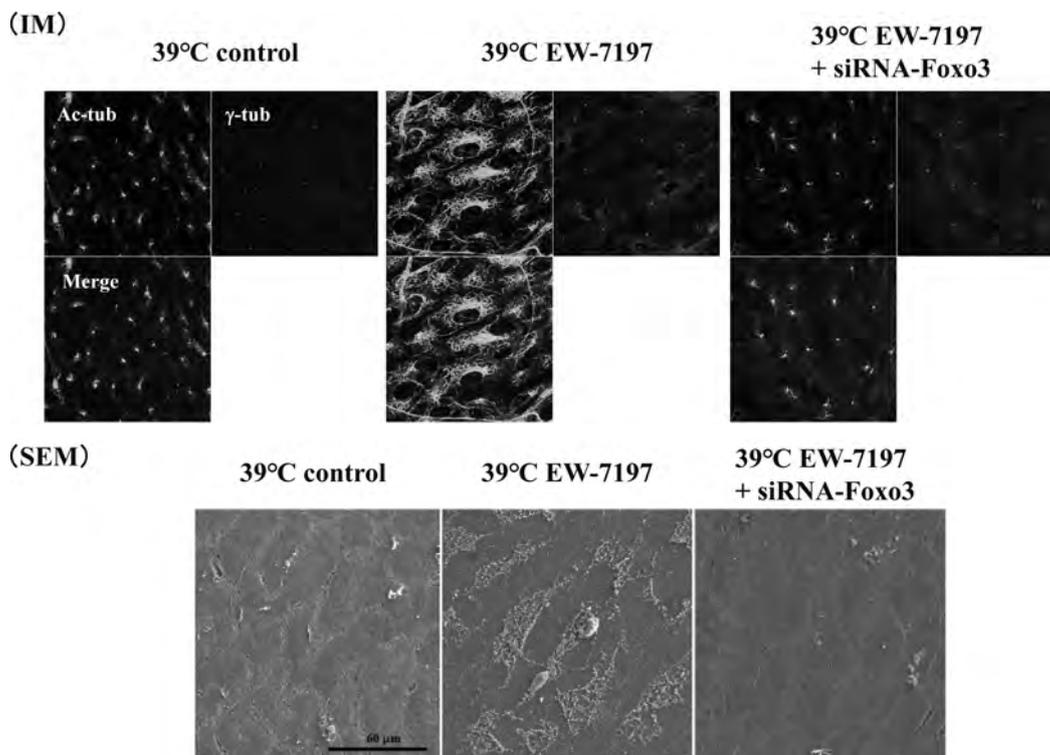


Fig. 5 EW-7197 処置および siRNA-Foxo3 導入による繊毛形成の変化

路において Foxo3 が重要な役割を担っていると推察される (Fig. 8)。

今回の温度感受性マウス内耳有毛前駆細胞を用いた解析は、上記シグナル伝達経路を介した内耳

有毛細胞における繊毛形成、平面内細胞極性のメカニズム解析のみならず、内耳性難聴の新規治療法の検討の基礎的データになると考えられた。

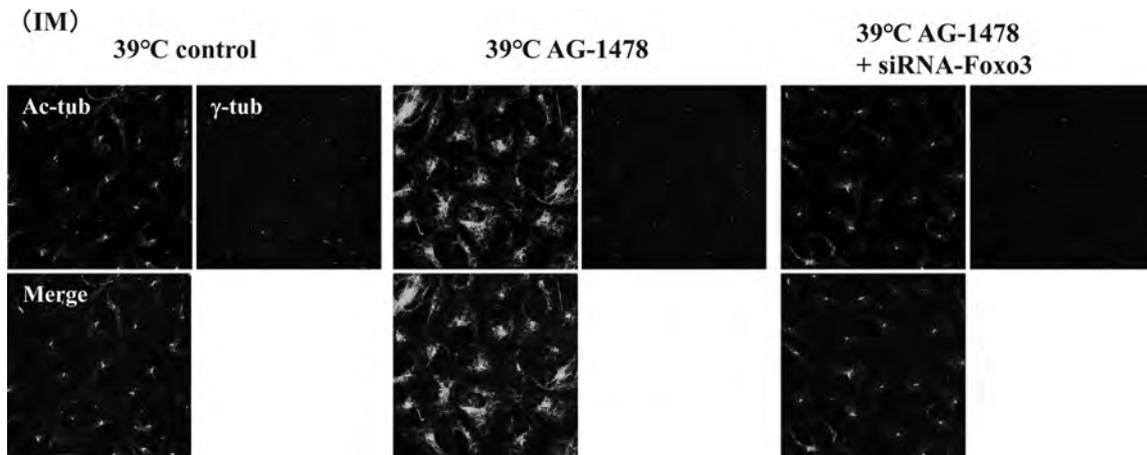


Fig. 6 AG-1478処置および siRNA-Foxo3導入による繊毛形成の変化

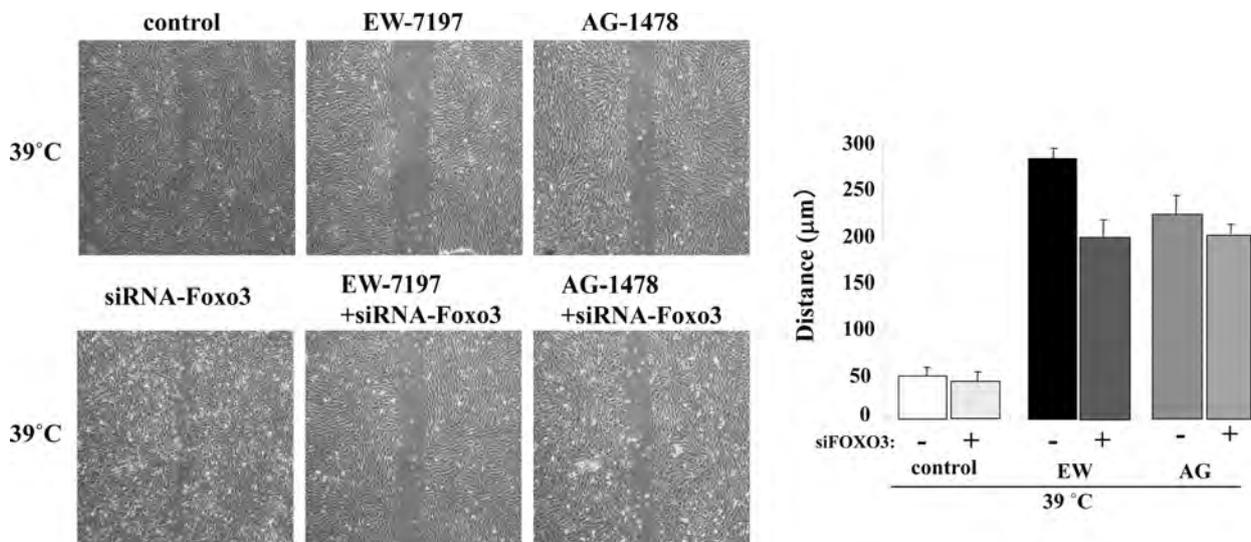


Fig. 7 EW-7197 処置、AG-1478 処置および siRNA-Foxo3 導入による細胞遊走能の変化

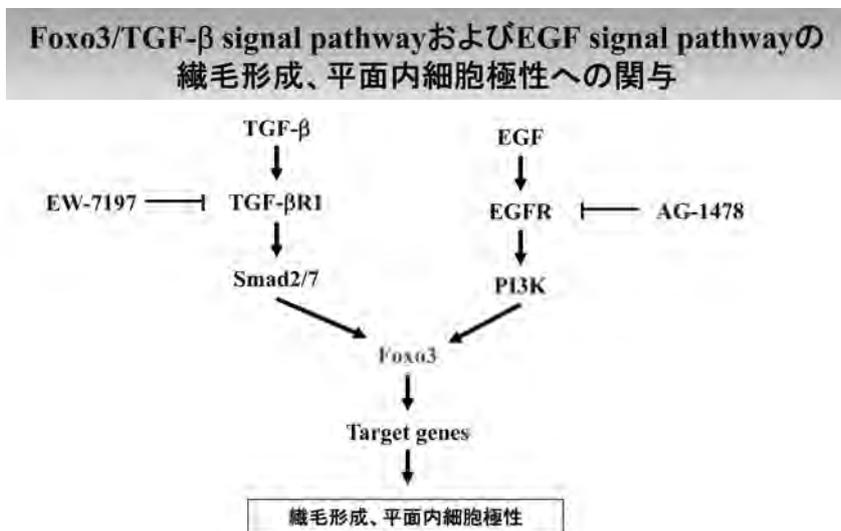


Fig. 8 Foxo3/TGF-β signal pathway および EGF signal pathway の繊毛形成、平面内細胞極性への関与

文献

- 1) Kakiuchi A, Kohno T, Kakuki T, et al: Rho-kinase and PKC α Inhibition Induces Primary Cilia Elongation and Alters the Behavior of Undifferentiated and Differentiated Temperature-sensitive Mouse Cochlear Cells. *J Histochem Cytochem* 2019; 67: 523-535.
- 2) Takano K, Kakuki T, Kaneko Y, et al: Histone deacetylase inhibition prevents cell death induced by loss of tricellular tight junction proteins in temperature-sensitive mouse cochlear cells. *PLoS One* 2017; 12: e0182291.
- 3) Gilels F, Paquette ST, Beaulac HJ, et al: Severe hearing loss and outer hair cell death in homozygous Foxo3 knockout mice after moderate noise exposure. *Sci Rep* 2017; 7: 1054.
- 4) Li Y, Li A, Wu J, et al: MiR-182-5p protects inner ear hair cells from cisplatin-induced apoptosis by inhibiting FOXO3a. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2362.
- 5) Guo H, Ding E, Bai Y, et al: Association of genetic variations in FOXO3 gene with susceptibility to noise induced hearing loss in a Chinese population. *PLoS One* 2017; 12: e0189186.

マウス内耳における出生後の RANK および RANKL の発現

勝見さち代、江崎伸一、岩崎真一

名古屋市立大学耳鼻咽喉・頭頸部外科

成長後の内耳骨包では、骨のリモデリングがほとんど行われなことが知られている。その理由として、内耳に豊富に発現する OPG (Osteoprotegerin) が RANKL (Receptor activator of nuclear factor κ B ligand) のデコイ受容体として機能し、RANKL と骨代謝の主要な調節因子である RANK との間の相

相互作用を介して、骨のリモデリングを阻害する可能性が報告されている。これまでに出生後成長過程のマウス蝸牛における RANK と RANKL の発現変化に関する報告はないため、我々は 5～12日齢のマウス蝸牛を用いて、これらのシグナルの発現を 7 週齢と比較検討したので報告した。

培養卵形嚢を用いたフルクトースによる AGE 産生モデルの作成の検討

狩野有加莉、菅原一真、津田潤子、橋本 誠、山下裕司

山口大学医学部耳鼻咽喉科

はじめに

高血糖状態では終末糖化産物 Advanced glycation end products: AGEs が蓄積し、様々な疾患に関与すると考えられ¹⁾、内耳蝸牛においても AGE 受容体の存在が報告されている²⁾。また、フルクトースはグルコースよりメイラード反応を起こし易いとされている。以前、当教室では内耳における AGE 産生について検討する目的で、in vitro での実験系を構築した。グルコースを添加した培地において数日間の培養を行い、卵形嚢に AGE が産生されることを報告した。本研究ではそれらの結果を踏まえ、マウス卵形嚢培養においてグルコースと比較して、フルクトースが AGE 産生にどのように影響するかを検討した。

対象と方法

1. フルクトース 120時間培養

4週齢の CBA マウスより卵形嚢を摘出し、通常培地 (BME/EBSS 混合培地、グルコース濃度 5.5 mM)、グルコース培地 60mM (G60)、フルクトース培地 6 mM (F6)、60mM (F60)、600mM (F600) にて各々 120時間培養した。培養時間 (120時間) は、過去のグルコースでの培養実験を基に設定した。培養終了後、抗 AGE 抗体を用いて免疫組織学的に検討した。蛍光強度の平均を画像ソフト ImageJ を用いて測定・解析し、それらを比較検討した。また、抗 Calmodulin 抗体にて卵形嚢の有毛細胞を染色した。

2. フルクトース 72時間培養

実験 1 と同様に 4 週齢の CBA マウスより卵形嚢を摘出し、培養した。

通常培地、グルコース培地 60mM (G60)、フルクトース培地 6 mM (F6)、60mM (F60)、600mM (F600) にて各々 72時間培養し、抗 AGE 抗体、抗 Calmodulin 抗体を用いて免疫組織学的に検討した。蛍光強度は画像ソフト ImageJ を用いて解析、蛍光強度の平均を測定し、それらを比較検討した。

3. 薬剤による AGE 産生抑制の検討

内耳卵形嚢における AGE 産生が薬剤によって抑制されるのかを検討した。同様に 4 週齢の CBA マウスより卵形嚢を摘出し、培養した。通常培地 (control)、グルコースを添加した培地 60mM (G)、フルクトースを添加した培地 60mM (F) にて各々薬剤添加なし、メトホルミン 1 mM (+m)、ピリドキサミン 0.1mM (+p) を添加し、72時間培養、抗 AGE 抗体、抗 Calmodulin 抗体を用いて免疫組織学的に検討した。蛍光強度は画像ソフト ImageJ を用いて解析、蛍光強度の平均を測定し、それらを比較検討した。

結果

1. フルクトース 120時間培養 (図 1)

コントロール群と比較して、フルクトース 6 mM 群、フルクトース 60mM 群では有意に AGE 輝度は上昇した。フルクトース 600mM 群では組織障害の程度が強く、有毛細胞が残存を認められず、AGE の輝度は低下する結果となった。フルクトース

60mM 群とグルコース 60mM 群の等濃度ではフルクトース群の AGE は有意に上昇した。しかし培養後の処理や染色などを行う際に、120時間培養することで、卵形嚢の劣化によると思われる損傷を認め、処理に難渋した。

2. フルクトース 72時間培養 (図2)

コントロール群と比較して、フルクトース 60mM 群では有意に AGE 輝度は上昇した。フルクトース 600mM 群では120時間培養と同様に組織障害の程度が強く、有毛細胞はあまり残存していなかった。72時間培養においても、フルクトース 60mM 群と

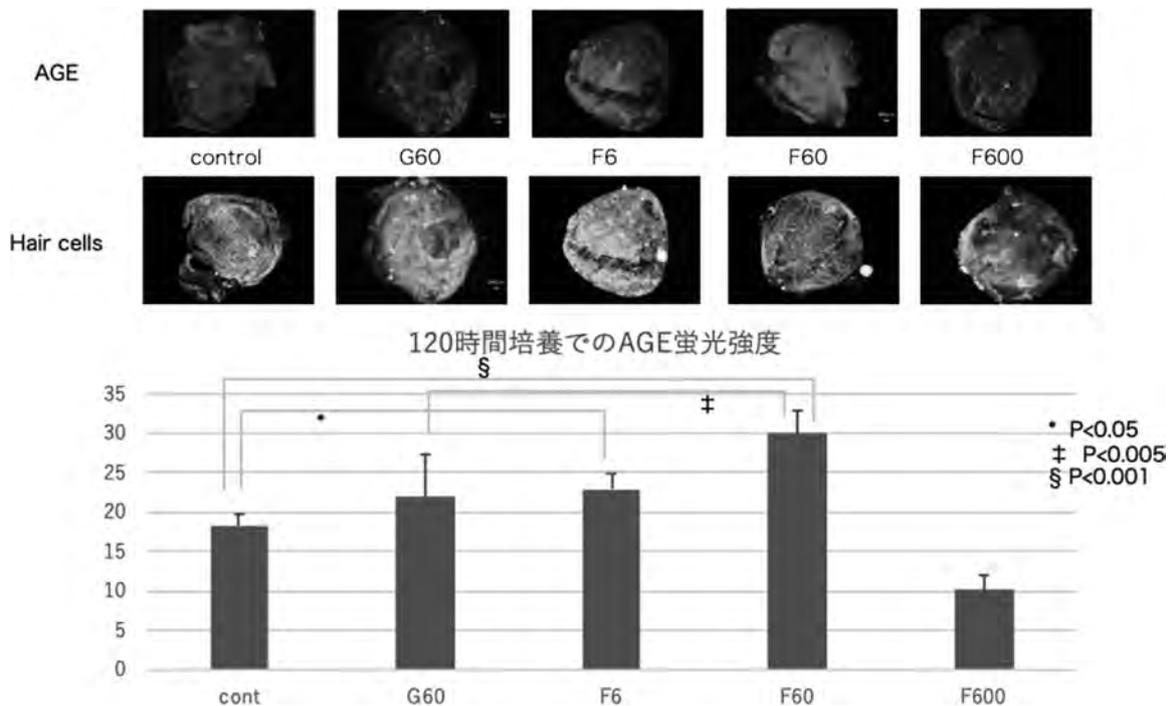


図1 実験1フルクトース 120時間培養 結果

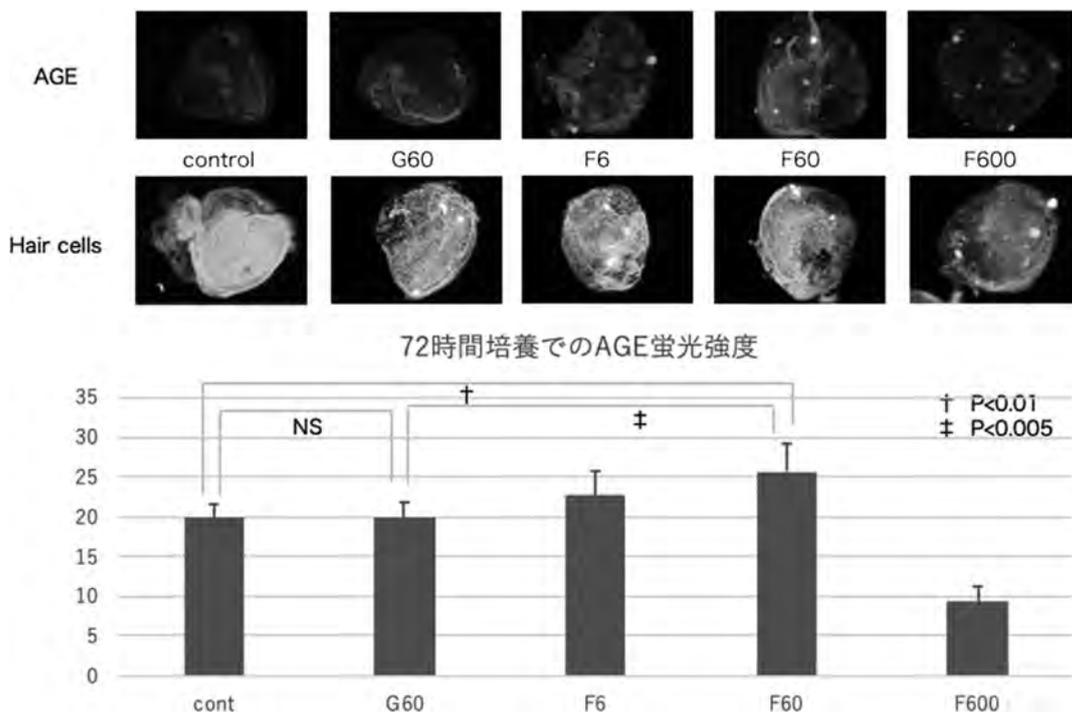


図2 実験2フルクトース 72時間培養 結果

グルコース 60mM 群の等濃度ではフルクトース群の AGE 輝度は有意に上昇した。培養後の処理は 120 時間培養時より容易であった。

3. 薬剤による AGE 産生抑制の検討 (図 3、4)

コントロール、グルコース培地においてはメトホルミン添加、ピリドキサミン添加共に AGE 産生は抑制されなかったが、フルクトース培地では抑制された。これらの薬剤はフルクトースによる AGE 産生モデルで有意に AGE 産生を抑制する結

果となった。

考察

フルクトースによる AGE 産生モデルとして 60mM の濃度で 72 時間培養することで有意に AGE 産生を認めた。

フルクトースにメトホルミン、ピリドキサミンを添加した群においては、フルクトース単独群よりも AGE の産生を有意に抑制した。ただし、有毛細胞染色において、ピリドキサミン添加群はメト

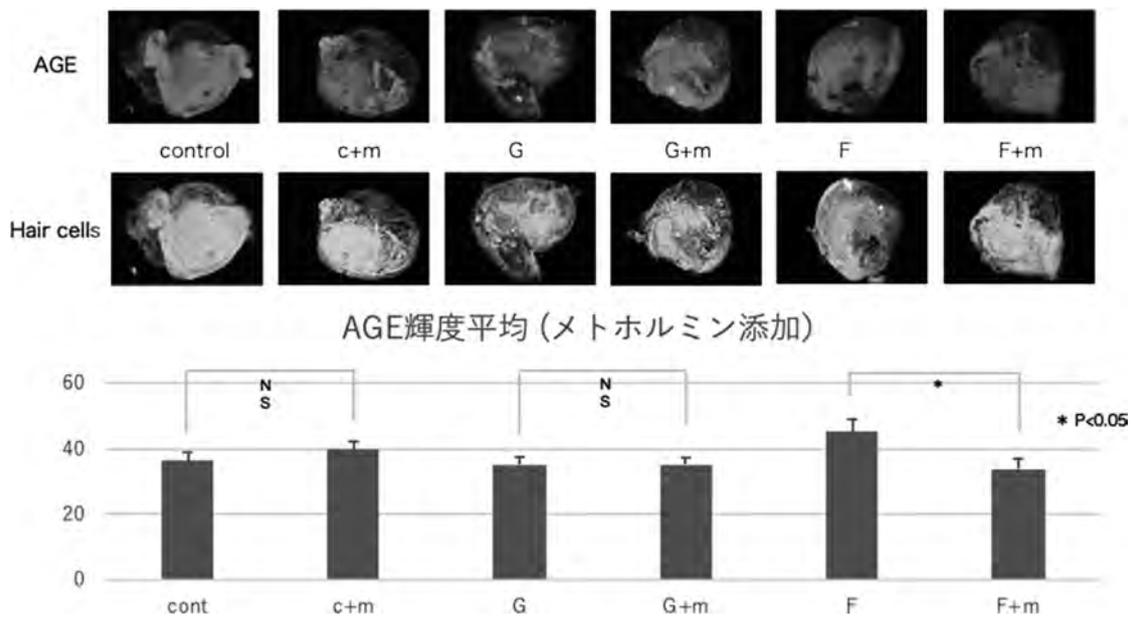


図3 実験3 メトホルミン添加

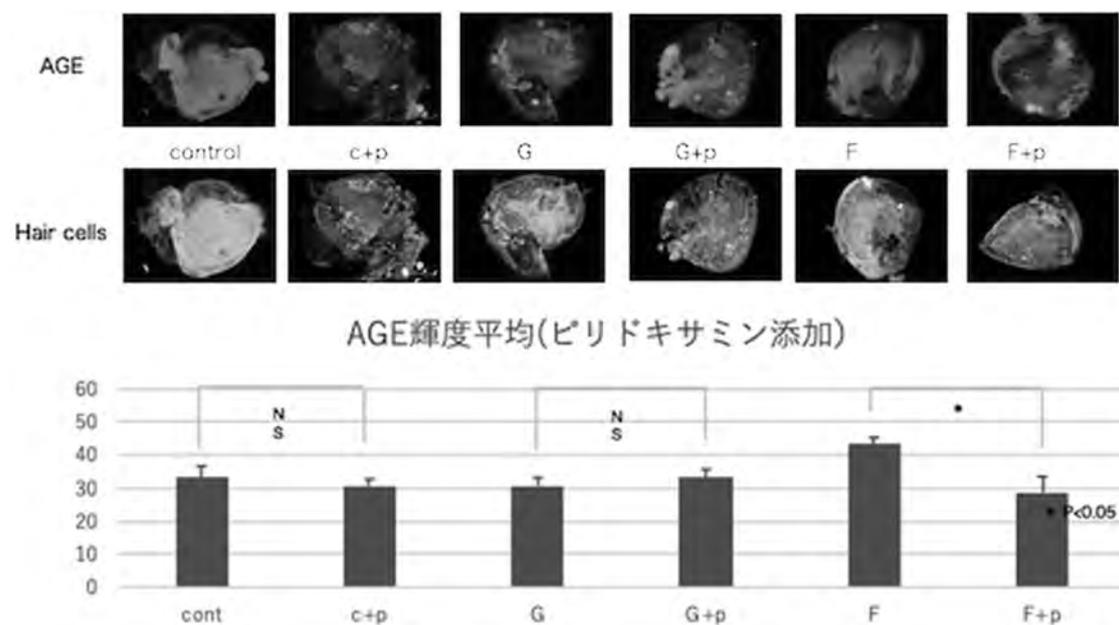


図4 実験3 ピリドキサミン添加

ホルミン添加群と比較して卵形囊の組織の障害が強い傾向があった。過去の文献からは、メトホルミンはAGE受容体(RAGE)を減少させ活性酸素を減少させてAGEsの生成を抑制し、カルボニル化合物捕捉作用や金属キレート形成作用および抗酸化作用により糖化反応を抑制するとされている³⁾。また、ピリドキサミンはカルボニル化合物捕捉作用や抗酸化作用などによってAGE形成を阻害すると考えられている⁴⁾。これら薬剤の内耳への効果を検討していく上で、卵形囊におけるAGE受容体の存在やAGE産生課程のカルボニル化合物である中間代謝産物の測定を検討していきたい。

文献

- 1) Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al: Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006; 114: 597-605.
- 2) Hanusek C, Setz C, Radojevic V, et al: Expression of advanced glycation end-product receptors in the cochlea. *Laryngoscope* 2010; 120: 1227-1232.
- 3) Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, et al: Metformin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced renal tubular cell injury by suppressing reactive oxygen species generation via reducing receptor for AGEs (RAGE) expression. *Horm Metab Res* 2012; 44: 891-895.
- 4) Stitt A, Gardiner TA, Anderson NA, et al: The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits development of retinopathy in experimental diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2826-2832.

骨粗鬆症モデルマウスにおける骨粗鬆症治療薬の 耳石形態変化への影響

中田貴大、岡田昌浩、羽藤直人

愛媛大学医学系研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

はじめに

良性発作性頭位めまい症（BPPV）は、末梢性めまいで最も頻度の高い疾患の一つである。卵形囊の耳石層から耳石やその変性物が脱落し、内リンパを經由して半規管に迷入することによって、頭位変換時にクプラが偏位し、めまいを引き起こす疾患である。高齢になるほど発症率が高い¹⁾ことはよく知られているが、近年の疫学調査にて、閉経期の中老年女性でもっとも発症率が高く²⁾、また骨粗鬆症やビタミンD低値とBPPVの間に相関関係があると報告されている³⁻⁴⁾。ホルモン補充療法を受けている患者では、BPPV有病率が低いという報告もある¹⁾。当科ではこの点に着目し、エストロゲン欠乏による閉経後骨粗鬆症モデルマウス（OVXマウス）を用いて卵形囊の耳石層について研究を行ってきた。まず耳石層の評価法として、マイクロCTによる耳石層体積測定法が組織切片を用いた体積評価と強く相関することを報告した⁵⁾。これにより、卵形囊の組織切片作成と比べて技術的・時間的に容易で効率のよい耳石層評価が可能となった。この方法を用いて、OVXマウスの卵形囊耳石層の体積が正常群に比べて増大することを報告した⁵⁾。OVXモデル動物で耳石形態に変化を来したという報告^{6,7)}は以前にもあるが、エストロゲン補充や骨粗鬆症治療薬の耳石器への影響については渉猟しえた限り、これまで報告がない。そのため、OVXマウスに対して骨粗鬆症治療薬を投与することで耳石器にどのような影響が出るかを検討した。

対象と方法

8週齢のC57BL6/J雌マウスに両側卵巣切除（OVX）を行い、OVXマウスを作成した。これに対してエストロゲン製剤である 17β エストラジオール（E2）（OVX+E2群）、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（Selective Estrogen Receptor Modulator：SERM）であるラロキシフェン（RAL）（OVX+RAL群）、もしくは偽薬（OVX+placebo群）を徐放剤にして皮下留置した。ラロキシフェンは、骨粗鬆症治療薬として広く普及している薬剤である。また卵巣の確認のみを行い切除をしない（sham）マウスを用意し、これに対して偽薬投与を行った（sham+placebo群）。処置から4週間後に、OVXによる骨密度低下を確認するため、DXA装置（DSC-600；ALOKA）による大腿骨骨密度測定を行った。同時に内耳骨包を摘出し、24時間のホルマリン固定後、マイクロCT（ μ CT 35；SCANCO Medical, Brüttisellen, Switzerland）にて卵形囊耳石層を撮影した。各スライスの耳石層の面積を画像解析ソフト（Image-J）にて計測し、耳石層全てのスライスの面積の合計を体積として評価した⁵⁾（図1）。

結果

1. エストラジオール（E2）投与群

OVX+placebo群の骨密度（ 27.7 ± 0.4 （ mg/cm^2 ））は、sham+placebo群の骨密度（ 29.4 ± 0.3 ）に比べて有意な低下を認め、E2投与によって有意な骨密度増加（ 37.2 ± 0.3 ）を認めた（図2）。

卵形囊耳石層体積は、sham+placebo群（ 47.5 ± 0.7 ）

($\times 10^4 \mu\text{m}^2$) に比べて OVX+placebo 群 (53.6 ± 0.3) で有意な増大を認め、E2 投与によって OVX による体積増大が抑制された (48.0 ± 1.5) (図 3)。

2. ラロキシフェン (RAL) 投与群

OVX+placebo 群の骨密度 (27.4 ± 0.2 (mg/cm^2)) は、sham+placebo 群の骨密度 (28.3 ± 0.3) に比べて有意な低下を認め、RAL 投与により有意な骨密度増加 (30.0 ± 0.2) を認めた (図 4)。

卵形囊耳石層体積は、sham+placebo 群 (48.9 ± 0.5 ($\times 10^4 \mu\text{m}^2$)) に比べて OVX+placebo 群 (50.1 ± 0.4) で有意な増大を認め、RAL 投与によって OVX による体積増大が抑制された (49.0 ± 0.5) (図 5)。

考察

BPPV は80歳までの累積罹患率が約10%とされ⁸⁾、発症頻度の高いめまい疾患である。治療法として頭位変換による耳石排出療法があり臨床でも広く

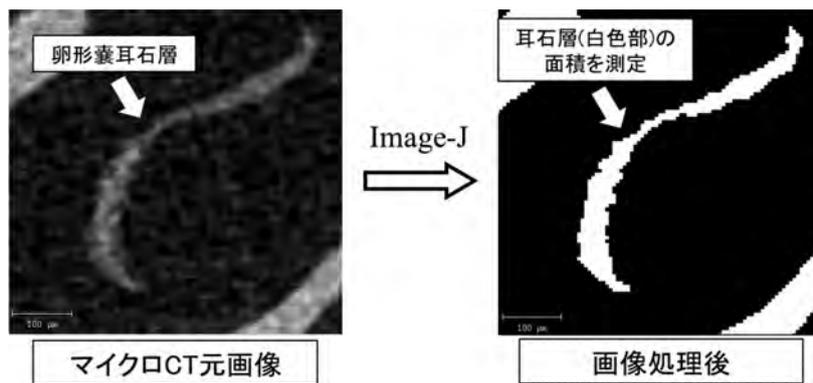


図1 マイクロCTで撮影した卵形囊耳石層と処理画像

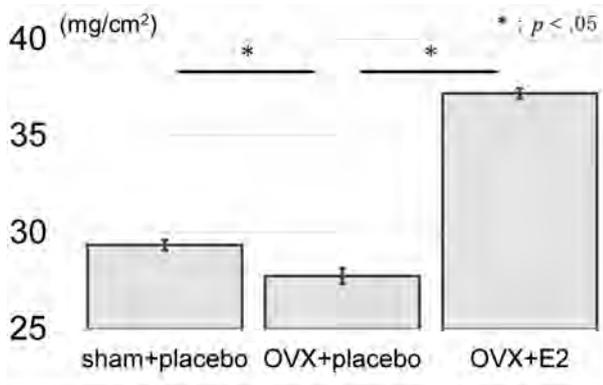


図2 大腿骨骨密度 (エストラジオール投与群)

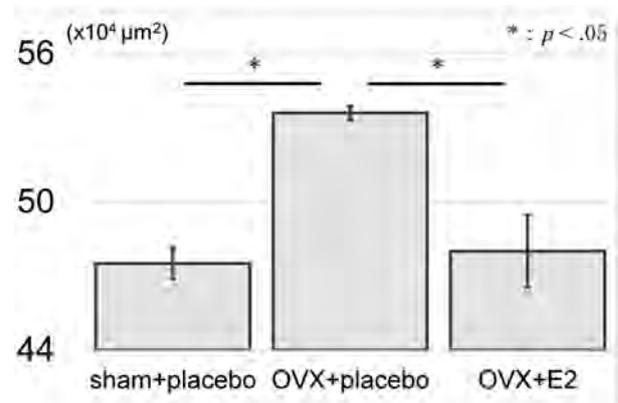


図3 卵形囊耳石層体積 (エストラジオール投与群)

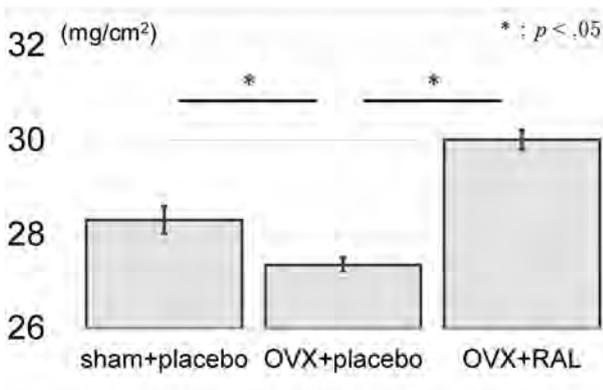


図4 大腿骨骨密度 (SERM 投与群)

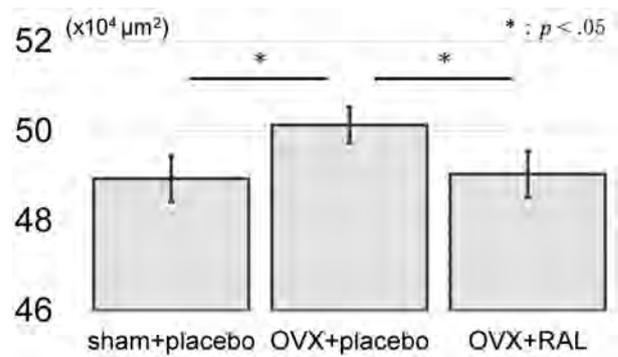


図5 卵形囊耳石層体積 (SERM 投与群)

行われているが、中にはそのような治療に抵抗性である難治性のBPPV患者が存在する。また、繰り返し再発する患者も存在し、再発性・難治性BPPVは生活の質が大きく低下する原因となる。しかし有効な再発予防法はこれまで確立していない。

本研究では耳石層増大を評価の指標とした。耳石層は感覚細胞上に存在し、固定蛋白によって感覚細胞に固定され、重力や加速度変化を捉えている⁹⁾。耳石層は耳石が多数集合することで構成されている。個々の耳石は内側に有機蛋白を含み、その周囲を炭酸カルシウムが囲む構造になっており、耳石同士も蛋白で結合している¹⁰⁾。エストロゲンは内リンパ液の維持に必要とされている¹¹⁾。Ogunら²⁾は中高年女性におけるエストロゲンの大きな変動が内リンパ液の障害を引き起こし、BPPVに関与する可能性を指摘している。エストロゲン欠乏を来すと耳石関連蛋白であるOtolin・Oc90の発現低下や耳石形状の変化(巨大化や癒合など)、耳石の固定のloose化を引き起こすという報告もある⁶⁾。マイクロCTでの耳石層増大は、こうした耳石固定のloose化や異常耳石の集合を画像として捉えているものと思われる。

今回の実験ではOVXによって耳石層体積が増大し、エストロゲンやSERMによって耳石層体積増大が抑制された。SERMは組織によってアゴニスト作用とアンタゴニスト作用が分かれる薬剤である。ラロキシフェンは骨に対してはアゴニストとして作用し、子宮や乳腺に対してはアンタゴニストとして作用する。内耳にはあらゆる部位にエストロゲン受容体が存在することが報告されており、卵形囊にも豊富に存在する¹²⁾。そのためエストロゲンは内耳に直接作用することは想定されるが、SERMが内耳に対してどのように作用するかは未知である。SERMによって耳石層体積増大が抑制された機序については、①SERMが内耳に直接作用した可能性と、②内耳には直接作用せず骨代謝が改善した結果として二次的に耳石器代謝が改善された可能性を考えている。今後これらを確認する方法として、耳石器感覚細胞におけるエストロゲン受容体や骨基質タンパクの免疫染色、RNA解析による遺伝子発現を比較する方針である。

これらの研究によって耳石器形態変化の機序が解明すれば、耳石脱落によって発症するBPPVに

対して新たな治療法として投薬加療、特に耳石形態変化を防止する予防薬としての治療選択肢が加わる可能性がある。また骨粗鬆症治療薬は、SERM以外にもビスホスホネート製剤や抗RANKL抗体、ビタミンD3、テリパラチドなどが存在し、広く臨床で使用されている。それらに対しても同様の実験系を行うことを予定している。

まとめ

OVXによって卵形囊耳石層体積の有意な増大を認め、エストロゲン補充やSERMの投与によって耳石層体積の増大が有意に抑制された。今後はその機序を解明し、BPPVの治療薬としての骨粗鬆症治療薬の可能性を追求していく。

参考文献

- 1) Liu DH, Kuo CH, Wang CT, et al: Age-related increases in Benign Paroxysmal Positional Vertigo are reversed in women taking estrogen replacement therapy: A Population-based study in Taiwan. *Front Aging Neurosci* 2017; 12: 404.
- 2) Ogun OA, Büki B, Cohn ES, et al: Menopause and benign paroxysmal positional vertigo. *Menopause* 2014; 21: 886-889.
- 3) Karataş A, Acar Yüceant G, Yüce T, et al: Association of Benign Paroxysmal Positional Vertigo with Osteoporosis and Vitamin D Deficiency: A Case Controlled Study. *J Int Adv Otol* 2017; 13: 259-265.
- 4) Yang CJ, Kim Y, Lee HS, et al: Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D in patients with idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *J Vestib Res* 2018; 27: 287-294.
- 5) Nishihara E, Okada M, Kiyoi T, et al: Evaluation of the structure of the otoconial layer using micro-computed tomography. *Auris Nasus Larynx* 2020; 47: 734-739.
- 6) Yang L, Xu Y, Zhang Y, et al: Mechanism underlying the effects of estrogen deficiency on otoconia. *J Assoc Res Otolaryngol* 2018; 19: 353-362.
- 7) Vibert D, Sans A, Kompis M, et al: Ultrastructural changes in otoconia of osteoporotic rats. *Audiol*

- Neurootol 2008; 13: 293-301.
- 8) von Brevern M, Radtke A, Lezius F, et al: Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 710-715.
- 9) Lundberg YW, Xu Y, Thiessen KD, et al: Mechanisms of otoconia and otolith development. *Dev Dyn* 2015; 244: 239-253.
- 10) Lins U, Farina M, Kurc M, et al: The otoconia of the guinea pig utricle: internal structure, surface exposure, and interactions with the filament matrix. *J Struct Biol* 2000; 131: 67-78.
- 11) Chen J, Nathans J: Estrogen-related receptor beta/NR3B2 controls epithelial cell fate and endolymph production by the stria vascularis. *Dev Cell* 2007; 13: 325-337.
- 12) Motohashi R, Takumida M, Shimizu A, et al: Effects of age and sex on the expression of estrogen receptor alpha and beta in the mouse inner ear. *Acta Otolaryngol* 2010; 130: 204-214.

嗅上皮傷害マウスにおける脂肪幹細胞経鼻移植の検討

石倉友子¹⁾、志賀英明¹⁾、中村有香²⁾、蟹谷貴子¹⁾、石垣靖人²⁾、三輪高喜¹⁾

1) 金沢医科大学耳鼻咽喉科学

2) 金沢医科大学総合医学研究所 生命科学研究領域

はじめに

嗅覚系が末梢、中枢ともに再生することは旧知の事実である。末梢の嗅神経は常に変性と再生を繰り返しており、マウスなどのげっ歯類では、嗅神経変性後も4週程度で嗅覚機能が回復する。ヒトではその再生は遅く、感冒後嗅覚障害などの嗅神経性嗅覚障害への治療法として近年、嗅覚刺激療法の有効性を示す報告が散見されるようになったが¹⁾、これらの効果発現には時間を要し、個人差がある。嗅上皮傷害モデルにおいて、脂肪幹細胞静脈投与による嗅上皮再生効果の報告があるが²⁾、一方で脂肪幹細胞を含めた間葉系細胞の静脈投与は血栓症が危惧される^{3,4)}。本研究では、GFPトランスジェニックマウスの脂肪幹細胞の経鼻投与による、嗅上皮障害モデルにおける嗅覚再生促進効果を検討した。

対象と方法

8週齢オスのC57BL/6Jマウスにおいて、嗅上皮傷害作用を有するメチマゾールの腹腔内投与前後に、酪酸臭に対する忌避行動を評価した。メチマゾール腹腔投与の7日後にマウスの左鼻孔に脂肪幹細胞または生理食塩水を経鼻投与した。成熟嗅細胞マーカーやその他の因子は、鼻中隔の上皮における免疫組織化学的染色によって評価した。

結果

脂肪幹細胞経鼻投与14日後に、脂肪幹細胞投与群では嗅覚忌避行動が有意に回復しており、嗅上皮における成熟嗅細胞マーカーの発現も脂肪幹細胞投与群で有意に増加した。経鼻投与24時間後

は、Ki-67、球状基底細胞マーカーの発現は、脂肪幹細胞投与群の嗅上皮で有意に増加していた。

また、GFP陽性細胞は、脂肪幹細胞投与24時間後に経鼻投与側の鼻腔に認められたが、14日後には消失していた。

結論

嗅粘膜上皮の再生には球状基底細胞の増殖が関与しているとされている⁵⁾。本研究では、嗅上皮傷害モデルへ脂肪幹細胞の経鼻投与を行い、嗅覚の再生促進、球状基底細胞ならびに成熟嗅細胞の発現の増加を認めた。嗅神経性嗅覚障害における脂肪幹細胞経鼻投与による再生医療への展望が示唆された。

文献

- 1) Hummel T, Rissom K, Reden J, et al: Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 2009; 119: 496-499.
- 2) Franceschini V, Bettini S, Pifferi S, et al: Transplanted human adipose tissue-derived stem cells engraft and induce regeneration in mice olfactory neuroepithelium in response to dichlobenil subadministration. *Chem Senses* 2014; 39: 617-629.
- 3) Jung JW, Kwon M, Choi JC, et al: Familial occurrence of pulmonary embolism after intravenous, adipose tissue-derived stem cell therapy. *Yonsei Med J* 2013; 54: 1293-1296.
- 4) Furlani D, Ugurlucan M, Ong L, et al: Is the intravascular administration of mesenchymal stem cells safe? *Mesenchymal stem cells and intravital*

microscopy. *Microvasc Res* 2009; 77: 370-376.

- 5) Choi R, Goldstein BJ: Olfactory epithelium: Cells, clinical disorders, and insights from an adult stem

cell niche. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2018; 3: 35-42.

卵巣摘出マウスにおける当帰芍薬散の嗅覚再生能の検討

熊井理美、志賀英明、山田健太郎、石倉友子、中村有加里、三輪高喜

金沢医科大学耳鼻咽喉科

はじめに

感冒後嗅覚障害は閉経後女性に多く治療として当帰芍薬散が有効とされている。また、嗅神経の再生に関しては嗅球から NGF が嗅上皮に移行することで再生を促しており、その NGF を抑制することで嗅上皮が変性することも指摘されている。当帰芍薬散はその嗅球での NGF 発現を増強し嗅上皮の再生を促進させることが知られている。加えて、TrkA はエストロゲンに依存しており、卵巣摘出マウスでは嗅上皮再生の過程で嗅上皮における TrkA の発現が抑制されていることも知られている。上記を踏まえ、閉経後女性の嗅覚障害に対する当帰芍薬散の適応に関し、卵巣摘出マウスにおける当帰芍薬散の嗅覚への影響について行動学的に検討した。

対象と方法

メスの Balb/c マウスに、8 週齢時に卵巣摘出を施行した。9 週齢時にメチマゾールまたは PBS を腹腔内投与して嗅上皮を障害。10 週齢時より当帰芍薬散試料 (0.5%)、またはコントロール試料摂取を開始し、嗅覚忌避行動の差異を観察した。

観察はマウスが明暗所を行き来できるボックス内で行った。マウスは本来暗所を好むため、暗所に酪酸を、明所の同様の部位に蒸留水を置き日数経過による行動変容を確認した。行動実験の際には明暗ボックスにシールドをして周囲の視覚を遮断して行った。

結果

メチマゾール投与マウスにおいて、卵巣の有無に関わらずメチマゾール投与 7 日目の時点で忌避行動の減少を認めた。その後次第に回復し、4 週目の時点ではほぼ投与前と同程度までの改善を認めた。また、卵巣摘出マウスにおいて、当帰芍薬散摂取群ではメチマゾール投与 14 日目の時点で優位に嗅覚行動の改善を認めた。

まとめ

感冒後嗅覚障害は NGF による嗅細胞再生効果に障害があると検討されている。本研究における卵巣摘出マウス群は、当帰芍薬散摂取によって嗅覚行動は早期改善を認めていた。この結果から、当帰芍薬散はエストロゲン様作用により TrkA 発現を増強している、もしくは NGF 増量により TrkA を飽和している可能性があると考えられる。

文献

- 1) Nathan BP, Tonsor M, Struble RG: Long-term effects of estradiol replacement in the olfactory system. *Experimental Neurology* 2012; 237: 1-7.
- 2) Yamada K, Shiga H, Noda T, et al: The impact of ovariectomy on olfactory neuron regeneration in mice. *Chemical Senses* 2020; 45: 203-209.
- 3) Noda T, Shiga H, Yamada K, et al: Effects of tokishakuyakusan on regeneration of murine olfactory neurons in vivo and in vitro. *Chemical Senses* 2019; 44: 327-338.

粘膜上皮 K^+ 応答の非接触性振動圧刺激による変化

三輪正人^{1,2)}、高田弘弥³⁾、村上亮介⁴⁾、
古家喜四夫⁵⁾、曾我部正博⁵⁾、小川 令³⁾

- 1) はりまざかクリニック耳鼻咽喉科・アレルギー科
- 2) 順天堂大学アトピー疾患研究センター
- 3) 日本医科大学形成外科
- 4) 日本医科大学耳鼻咽喉科
- 5) 名古屋大学メカノバイオロジー・ラボ

はじめに

耳鼻咽喉科領域の粘膜上皮は常に、呼吸気流、大気温度、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）、鼻呼吸、嗅覚、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。しかしながら、上気道粘膜の病態形成に対するメカニカルストレスの影響はほとんど知られていない。

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¹⁾。また、呼吸などによる物理的刺激を模した圧（振動）ならびに炎症状態を模したヒスタミン刺激下で粘膜上皮の Ca^{2+} 応答が変化することの検証を、Hela derivative の KB 細胞を用いて既におこなっている²⁾。

一方、細胞のハウスキーピングに重要な K^+ チャネル活性の機能低下は、嚢胞線維症の気管支粘膜上皮の修復の遅延と関連していることが報告されている³⁾。

今回は、その K^+ チャネルに焦点をあて、上気道粘膜の病態形成に対するメカニカルストレスの影響を検討するため、ヒト鼻粘膜および口腔癌由来の KB 細胞の K^+ 応答に対する非接触性振動圧刺激の変化について検討した。

対象および方法

1) 手術時摘出したヒト下鼻甲介粘膜上皮細胞を、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後、振動圧刺激（50Hz）をおこない、網羅的遺伝子解析ならびにタリウム感受性蛍光インジケーター試薬 TThallos+ -dye による Tl^+ アッセイから、細胞内 K^+ 濃度変化のリアルタイムイメージングをおこなった。光学顕微鏡は Olympus IX70 を使用した。

なお、本研究は日本医科大学倫理委員会にて承認済である（承認番号：29-06-771、研究代表者：小川 令）。

2) 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し、ヒスタミン（2 mg/500 μ L）投与、振動圧刺激（50Hz, 1min.）をおこない、タリウム感受性蛍光インジケーター試薬 Tl^+ -dye Thallos による Tl^+ アッセイから、細胞内 K^+ 濃度変化のリアルタイムイメージングをおこなった。

結果

1) 初代培養ヒト鼻粘膜上皮細胞 50 Hz, 45 Pa, 30 分の振動圧刺激後、 $Kv3.1$ 、 $Kv\beta_2$ などの K^+ チャネル遺伝子の発現が増強した（図 1）。タリウム感受性蛍光インジケーター試薬 TThallos+ -dye による Tl^+ アッセイから、初代培養ヒト鼻粘膜上皮細胞に

対する同様の振動圧刺激後、細胞外 K^+ の放出が確認された。

2) 培養 KB 細胞では、ヒスタミン (2 mg/500 μ L) 投与により、 K^+ チャネル開口は顕著に抑制された。振動圧刺激 (50Hz, 1min.) 後ヒスタミン (2 mg/500 μ L) 刺激をおこなった群では、Tl+ assay による K^+ チャネル応答が増強した (図 2)。

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^{2+} シグナリングを介して改善することが最近証明されている^{4,5)}。ヒスタミン刺激により惹起された Ca^{2+} の持続的流入が、振動圧刺激により抑制されることを我々は報告している²⁾。ドイツで生まれた加圧ネブライザーに振動 (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ているが、振動そのものが粘膜に与える可能性についてはあまり認識されていない。我々は過去に、ネブライザーが鼻粘膜上皮そのものに作用すること実証してい

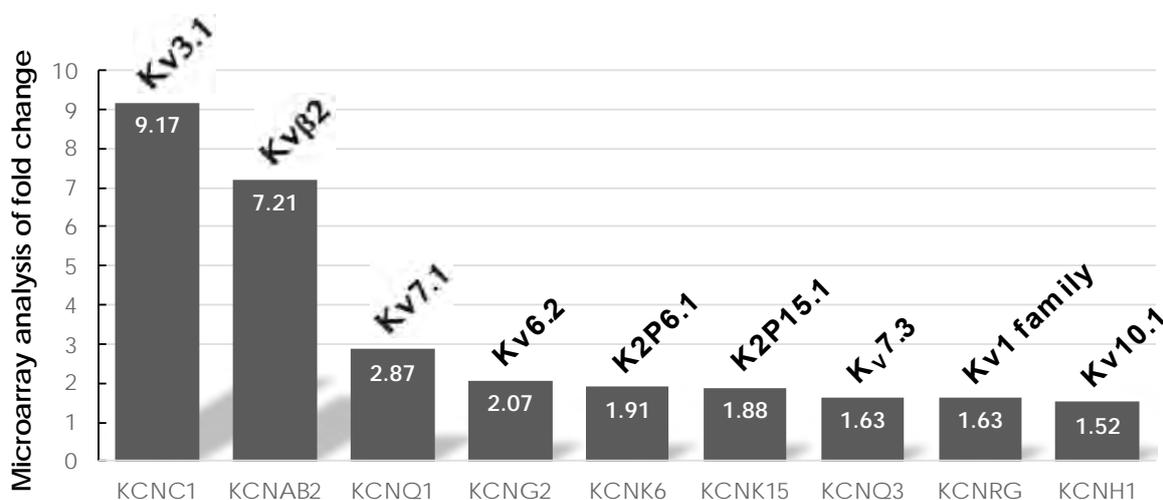


図 1 振動圧刺激 (50 Hz, 45 Pa, 30分) の後の初代培養ヒト鼻粘膜上皮細胞の K^+ チャネル遺伝子発現変化

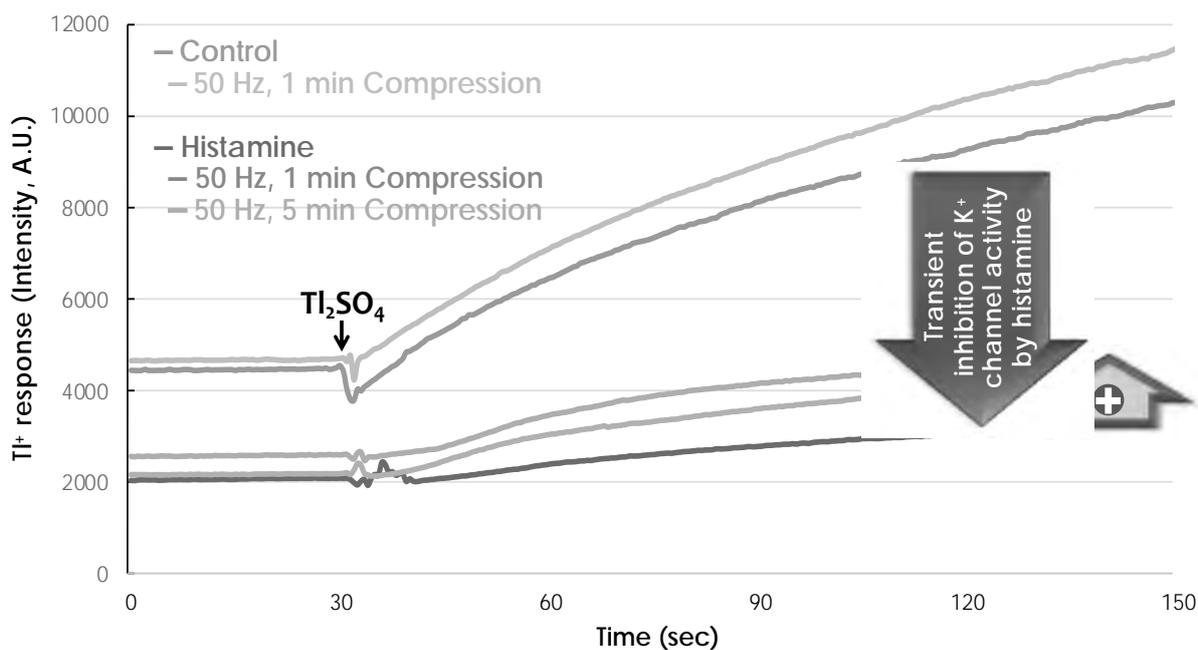


図 2 ヒスタミンおよび振動圧刺激後の KB 細胞の K^+ チャネル応答 (Tl+ assay) の変化

る⁶⁾。今回は細胞のハウスキーピングに重要な K^+ チャネルの機能増強が、振動圧刺激により示唆される結果が得られた。粘膜上皮の病態に対して、振動圧刺激などの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の先駆けとなると考えられる。

まとめ

ヒスタミン投与で惹起された粘膜上皮細胞の K^+ チャネル開口抑制が、振動圧刺激によって回復したことから、気道粘膜の病態がメカノセラピーにより改善する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, Go M, Yamaguchi S, et al: New model for analyzing the flow effect on electrical barrier of tracheal epithelium. Proc Airway Sec Res 2011; 13: 23-27.
- 2) 三輪正人, 高田弘弥, 村上亮介, 他: 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. 耳鼻ニューロサイエンス 2020; 37: 66-67.
- 3) Nguyen Thu Ngan Trinh, et al: EGF and K^+ channel activity control normal and cystic fibrosis bronchial epithelia repair. AJP Lung Cell Mol Physiol 2008; 295: L866-880.
- 4) Wakabayashi N, Sakai A, Takada H, et al: Noncontact Phased-Array Ultrasound Facilitates Acute Wound Healing in Mice. Plast Reconstr Surg 2020; 145: 348e-359e.
- 5) Takada H, Furuya K, Sokabe M: Mechanosensitive ATP release from hemichannels and Ca^{2+} influx through TRPC6 accelerate wound closure in keratinocytes. J Cell Sci 2014; 127: 4159-4171.
- 6) 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 1999; 42: 181-185.

スギ花粉症に対する Toll Like Receptor 4アゴニストの有用性の検討

松本晃治、神前英明、清水猛史

滋賀医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

はじめに

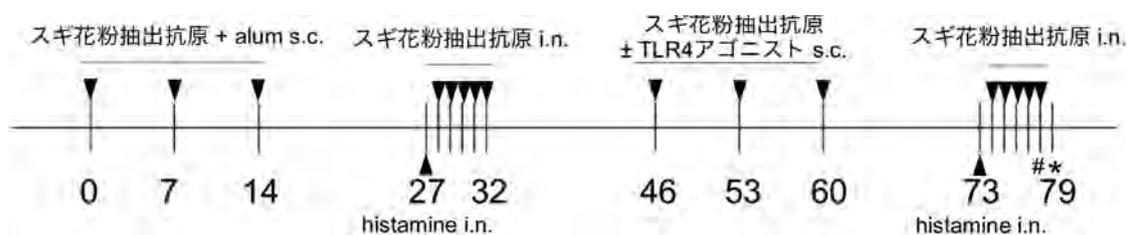
スギ花粉症は日本国民の38.8%が罹患している疾患である¹⁾。スギ花粉症に対する根治治療として2014年に舌下免疫療法が保険適用として開始されたが、効果不十分な例がある²⁾。Toll like receptor (TLR)4 アゴニストはアレルゲン免疫療法のアジュバントとして有効な可能性が示唆されている³⁾。制御性T細胞などにより産生されるIL-10や、Th1細胞から産生されるIFN γ はアレルギー性炎症を抑制することがわかっているが^{4,5)}、スギ花粉症に対するTLR4アゴニストの有効性やその作用機序は不明である。

そこで、スギ花粉症に対するTLR4アゴニストの有効性および作用機序を *in vivo*, *in vitro* の両面から検討した。

対象と方法

スギ花粉症モデルマウスは、Balb/cマウスを用いてCry j 1のモデルマウスを改変して作成した(図1a)⁶⁾。二度目のスギ花粉抽出抗原の皮下投与の際にTLR4アゴニストを皮下投与することでTLR4アゴニストの有効性を、最終点鼻から5分間のくしゃみ回数、気管支肺胞洗浄液の好酸球の割合、鼻甲介中の好酸球数、AB-PAS染色による鼻粘膜上皮の粘液産生を指標として検討した。

スギ花粉症患者の末梢血単核細胞(PBMC)をスギ花粉抽出抗原で刺激し、上清中のサイトカイン(IL-5、IFN γ 、IL-10)産生に対するTLR4アゴニストの作用を検討した。IL-5産生は、PBMCをスギ花粉抽出抗原で刺激した際の産生量に対する、相対的な産生量で表記した。IFN γ 、IL-10産生は、



s.c.; 皮下投与

i.n.; 点鼻投与

スギ花粉抽出抗原 (200 μ g) + alum (4 mg)

スギ花粉抽出抗原 (80 μ g)

スギ花粉抽出抗原 (100 μ g) + TLR4アゴニスト (5 μ g)

Histamine (20 ng)

図1a

TLR4 アゴニストを 3 µg/ml 添加した際の産生量に対する、相対的な産生量で示した。さらに PBMC から分離した樹状細胞を TLR4 アゴニストで刺激し、上清中の IL-10 産生量を検討した。

本研究では TLR4 アゴニストとして人工的に作成し、LPS の毒性を除去したものを使用した。群間の比較は Mann-Whitney U 検定を用い、*p* 値が 0.05 未満で有意差ありと判定した。

結果

スギ花粉症モデルマウスでは、血清中のスギ花粉の主要抗原である Cry j 1 特異的 IgE 抗体価が上昇した (図 1 b)。スギ花粉症モデルマウスでは PBS を投与したコントロールマウスと比べて、最終点鼻後 5 分間のくしゃみ回数が増加した。一方、TLR4 アゴニストを皮下投与したマウスでは、スギ花粉症モデルマウスと比較して有意にくしゃみ回数が減少した (図 2 a)。気管支肺胞洗浄液中の好酸球の割合は、スギ花粉症モデルマウスで増加したが、TLR4 アゴニストの皮下投与により有意に減少した (図 2 b)。鼻粘膜組織の AB-PAS 染色において、スギ花粉症モデルマウスでは鼻甲介粘膜上皮中の AB-PAS 陽性粘液の占める割合が増加した。TLR4 アゴニスト投与マウスでは、鼻甲介粘膜上皮中の AB-PAS 陽性粘液の占める割合は変化しなかった (図 2 c)。鼻甲介中の好酸球浸潤数は、スギ花粉症モデルマウスで増加したが、TLR4 アゴニスト投与により減少した (図 2 d)。

スギ花粉症患者由来の PBMC (2×10^6 cells) を 6 日間スギ花粉症抽出抗原で刺激すると、上清中に IL-5 が産生されたが、無刺激のものでは IL-5 は産生されなかった。TLR4 アゴニストは、スギ花粉症抽出抗原による IL-5 産生を濃度依存的に抑制し

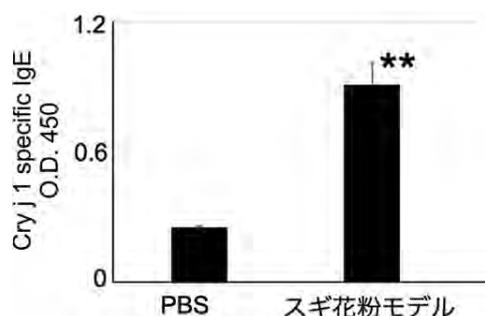


図 1 b

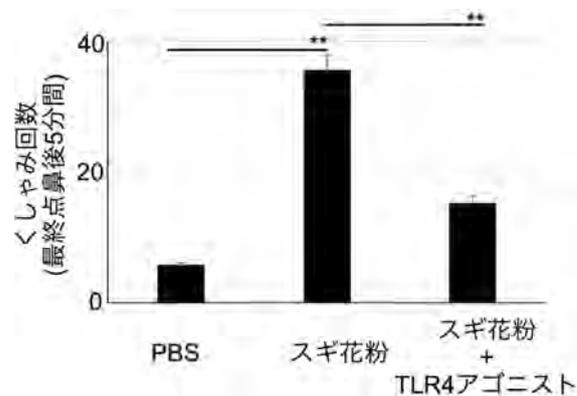


図 2 a

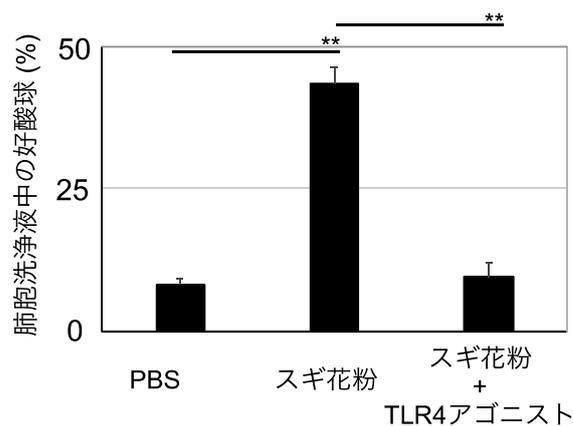


図 2 b

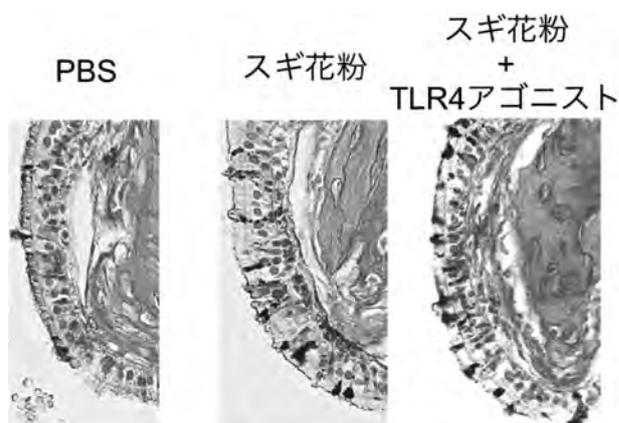


図 2 c

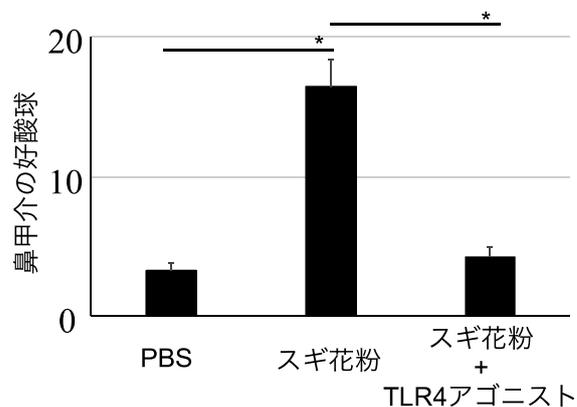


図 2 d

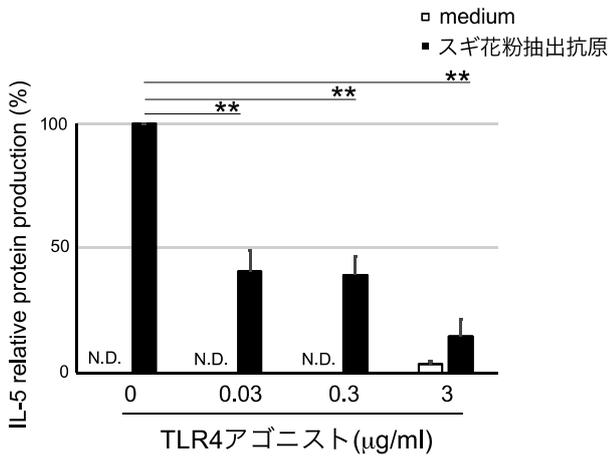


図 3 a

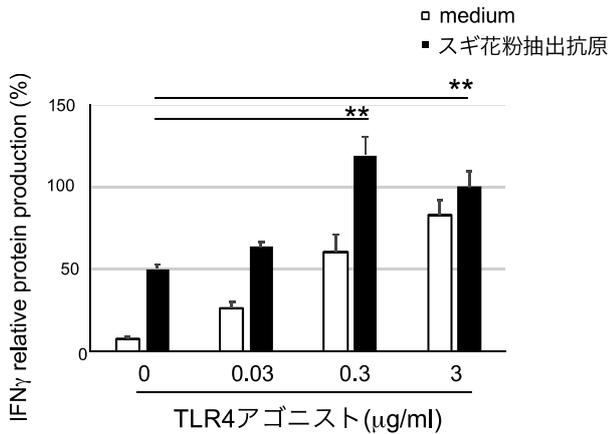


図 3 b

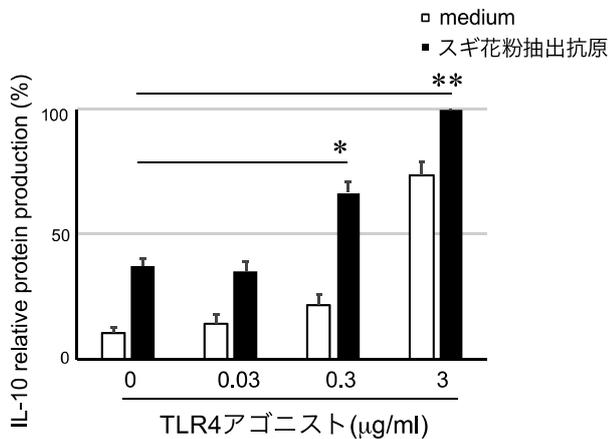


図 3 c

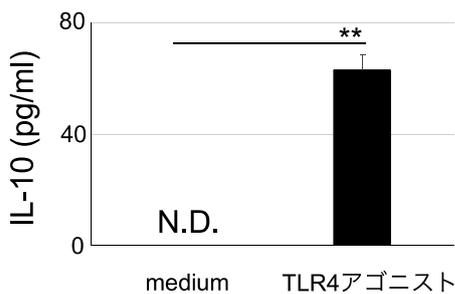


図 3 d

た (図 3 a)。スギ花粉抽出抗原の刺激による IFN γ および IL-10 産生は、TLR4 アゴニストによりさらに増加した (図 3 b, c)。スギ花粉症患者由来の PBMC から分離した樹状細胞 (6×10^4 cells/ml) を、TLR4 アゴニストで刺激すると、上清中に IL-10 が産生された (図 3 d)。

考察

本研究ではスギ花粉症モデルマウス、およびスギ花粉症患者の PBMC を用いてスギ花粉症に対する TLR4 アゴニストの効果を検討した。我々が確立したスギ花粉症モデルマウスは、Cry j 1 特異的 IgE 抗体産生、気管支肺胞洗浄液中や鼻甲介中の好酸球浸潤、くしゃみ回数の増加、鼻粘膜上皮の粘液産生が認められた。このスギ花粉症モデルマウスでは、TLR4 アゴニストの皮下投与により、好酸球浸潤、くしゃみ回数が抑制されたことから、TLR4 アゴニストはスギ花粉症における好酸球浸潤および症状の抑制に効果があると考えられた。一方、鼻粘膜上皮の粘液産生は変化を認めなかった。アレルギー性気道炎症における粘液産生には IL-13 が重要な役割を果たしている⁷⁾。TLR4 アゴニストは IL-13 産生には関与していない可能性があるが、本研究ではスギ花粉症モデルマウスの鼻粘膜における 2 型サイトカイン産生を測定していないため、さらなる検討が必要である。

スギ花粉症患者の PBMC をスギ花粉抽出抗原で刺激することで産生される IL-5 産生が、TLR4 アゴニストの添加により抑制されることを本研究で明らかにした。また、IL-5 などの 2 型サイトカインの抑制因子である、IFN γ や IL-10 産生は TLR4 アゴニスト投与により増加した。IFN γ は Th1 細胞から産生され、2 型炎症を抑制する⁸⁾。このことから TLR4 アゴニストは Th1 細胞からの IFN γ 産生を増加させることで、2 型サイトカインを抑制している可能性が示唆された。また IL-10 は制御性 T 細胞などから産生され、2 型サイトカイン産生を抑制するが⁹⁾、本研究では TLR4 アゴニストが PBMC および樹状細胞からの IL-10 産生を増加させることを明らかにした。以上より TLR4 アゴニストは、IL-10 産生を介してスギ花粉症を抑制する可能性が示唆された。本研究では制御性 T 細胞の検討を行っていないため、TLR4 アゴニストによ

る制御性 T 細胞への影響を検討する必要がある。

結語

TLR4 アゴニストは IFN γ 産生を増加させること、また IL-10 産生を増加させることのいずれか、またはその両方によってスギ花粉症を抑制する可能性が示唆された。

文献

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン2020年版（改訂第9版），2020.
- 2) 湯田 厚：【詳しく知りたい！舌下免疫療法】スギ花粉症の効果. ENTONI 2020; 250: 33-38.
- 3) Kirtland ME, Tsitoura DC, Durham SR, et al: Toll-Like Receptor Agonists as Adjuvants for Allergen Immunotherapy. Front Immunol 2020; 11: 599083.
- 4) Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, Akdis M, et al: IL-10 producing T and B cells in allergy. Semin Immunol 2019; 44: 101326.
- 5) Huang TJ, MacAry PA, Eynott P, et al: Allergen-specific Th1 cells counteract efferent Th2 cell-dependent bronchial hyperresponsiveness and eosinophilic inflammation partly via IFN-gamma. J Immunol 2001; 166: 207-217.
- 6) Tsunematsu M, Yamaji T, Kozutsumi D, et al: A new murine model of allergic rhinitis by repeated intranasal Cry j 1 challenge. Biomed Res 2008; 29: 119-123.
- 7) Rose MC, Voynow JA: Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. Physiol Rev 2006; 86: 245-278.
- 8) Oriss TB, McCarthy SA, Morel BF, et al: Crossregulation between T helper cell (Th)1 and Th2: inhibition of Th2 proliferation by IFN-gamma involves interference with IL-1. J Immunol 1997; 158: 3666-3672.
- 9) Schmitt EG, Haribhai D, Williams JB, et al: IL-10 produced by induced regulatory T cells (iTregs) controls colitis and pathogenic ex-iTregs during immunotherapy. J Immunol 2012; 189: 5638-5648.

単純ヘルペスウイルス HF10の 頭頸部扁平上皮癌への抗腫瘍効果

江崎伸一^{1,2)}、五島 典²⁾、勝見さち代¹⁾、岩崎真一¹⁾

1) 名古屋市立大学大学院 耳鼻咽喉・頭頸部外科

2) 名古屋大学大学院 ウイルス学

はじめに

腫瘍溶解ウイルス療法とは、ウイルスの正常組織に対する病原性を排除し、癌細胞だけで増殖させることを意図した治療法である¹⁾。現在、様々なウイルスが前臨床的な研究、臨床治験に用いられてきている。名古屋大学医学部ウイルス学教室でクローニングされた HF10 は、自然発生型の弱毒型単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) である。今まで、多くの癌細胞株で増殖性が非常に高く、様々なマウス腫瘍モデルですぐれた抗腫瘍性と安全性を有していることが明らかになり、頭頸部扁平上皮癌や乳癌、膵癌に対して臨床試験を行い、癌細胞破壊作用と安全性を確認した²⁾。さらに米国ピッツバーグ大学医療センターを中心とした多施設にて、扁平上皮癌、乳癌、悪性黒色腫を対象とした第 I / II 相試験を終え、実用化を目指している。また、前臨床的研究から、腫瘍溶解ウイルス療法により抗腫瘍免疫が増強することが知られてきた。HF10 を腫瘍塊に接種することにより抗腫瘍免疫が増強することや、骨髄由来抑制細胞 (MDSC) を抑制するゲムシタピンと併用することにより抗腫瘍免疫が増強されることを示した³⁻⁴⁾。

頭頸部領域に発生する悪性腫瘍の90%以上が扁平上皮癌である。手術療法、化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療により予後は改善しているが、20-30%の割合で局所もしくは遠隔臓器に再発する。再発腫瘍に対する治療選択肢は乏しいため、新しい治療法の開発が必要とされ、今回我々は腫瘍溶解ウイルス療法が候補の一つになると考えた。そこで、担癌モデルマウスを用いて

HF10 の抗腫瘍効果に加えて、抗腫瘍免疫への影響を検討した。

対象と方法

1. HF10による抗腫瘍効果 (*in vitro*)

ヒト扁平上皮癌細胞株としては、FaDu、Detroit 562を、マウス扁平上皮癌としては SCC-VII を用いた。96穴プレートに各細胞を撒き、翌日に HF10 を感染させて72時間培養後、生存した細胞を MTS assay で検討し、HF10 単独の抗腫瘍効果を検討した。次に35mm dish に各腫瘍細胞を播き、HF10 を感染させてウイルス増殖を検討した。ウイルス増殖については、頻用される Vero 細胞 (アフリカミドリザルの腎臓上皮細胞) を用いた。

2. HF10による抗腫瘍効果 (*in vivo*)

マウス耳介に SCC-VII 細胞を 5×10^5 個を接種して、耳介腫瘍モデルマウスを作成した。直径 3 mm 程度となった頃から HF10 を 2 日おき、2 回接種して、腫瘍の縮小効果を検討した。腫瘍径を週 2 回測定し、2 cm を超したところで終了とした。以上の治療で腫瘍が消失したマウスに対して、4 ヶ月後に SCC-VII 細胞を 1×10^6 個を背部接種して、皮下腫瘍の形成の有無を確認した

3. HF10 接種による抗腫瘍免疫への影響

まず組織学的検討を行うため、HF10 を 2 回接種した翌日に腫瘍塊を切除して、組織切片を作成した。連続切片を H&E 染色、抗 HSV 抗体染色、抗 CD4 抗体染色、抗 CD4 抗体染色を行い、組織学的

検討を行った。同時に脾臓を切除し、脾細胞の一部を各免疫細胞マーカーで染色し、脾臓に占める免疫細胞の変化を検討した。また、残りの脾細胞を腫瘍細胞と混合培養し、上清に分泌されるサイトカインについてELISA法で検討を行った。

結果

1. HF10による抗腫瘍効果 (*in vitro*)

各頭頸部扁平上皮癌にHF10を感染したところ、72時間後には全ての細胞でMOI（ウイルスカ価）依存的な抗腫瘍効果を認めた（図1a）。ウイルス増殖を検討したところ、どの細胞においても、コントロールとして用いたVero細胞と遜色ないウイルス増殖効果を認めた（図1b）。

2. HF10による抗腫瘍効果 (*in vivo*)

SCC-VII細胞をC3Hマウスの耳介に接種し、HF10の抗腫瘍効果を検討した。HF10を2回接種したところ、腫瘍は著明に縮小した（図2a、図2b）。同様に、治療中の体重減少などの明らかな副作用を認めなかった。上記の実験で腫瘍を完全拒絶したマウス3匹の背部皮下にSCC-VIIを再度接種し

たところ、皮下腫瘍は形成されず、抗腫瘍免疫が誘導されたことが示唆された。

3. HF10接種による抗腫瘍免疫への影響

HF10により変化した免疫につき検討するため、まず腫瘍内に浸潤する免疫細胞の局在について検討した。HF10治療を行い、1日後の腫瘍を採取し、連続切片を組織学的に検討した。HF10治療によりネクロシスが認められ、抗HSV抗体陽性領域と一致した。また同部位にCD8陽性T細胞が集積していたが（図3）、CD4陽性T細胞、F4/80陽性マクロファージは認められなかった。以上の所見から、HF10感染により腫瘍細胞塊が壊死したこと、CD8陽性T細胞の浸潤が誘導されたことが考えられた。

腫瘍塊と同時に、脾臓を採取した。脾細胞を分離し、免疫細胞の組成を検討した。HF10治療によりCD8陽性T細胞、顆粒球の有意な増加が認められた（図4a）。また、統計学的に有意では無いが、CD3陽性T細胞、CD4陽性T細胞、CD11bマクロファージの増加も認められた。一方、B細胞、NK細胞の増加は認められなかった。

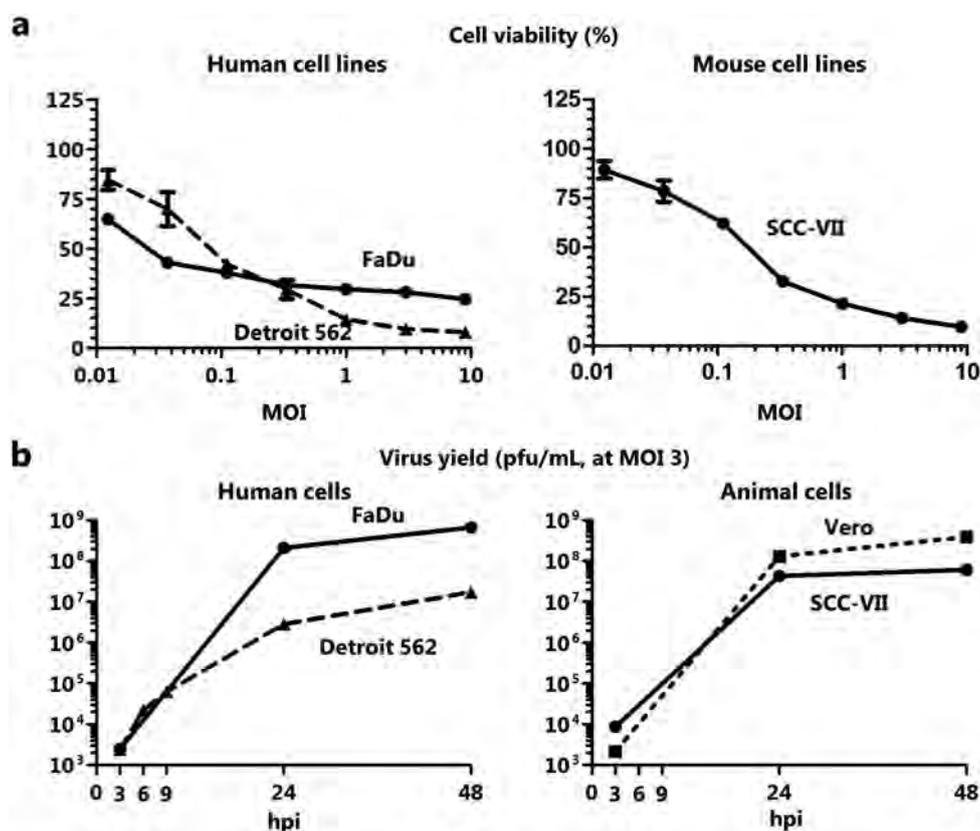


図1 (a) HF10感染72時間後の細胞生存効果、(b) HF10感染後のウイルス増殖。

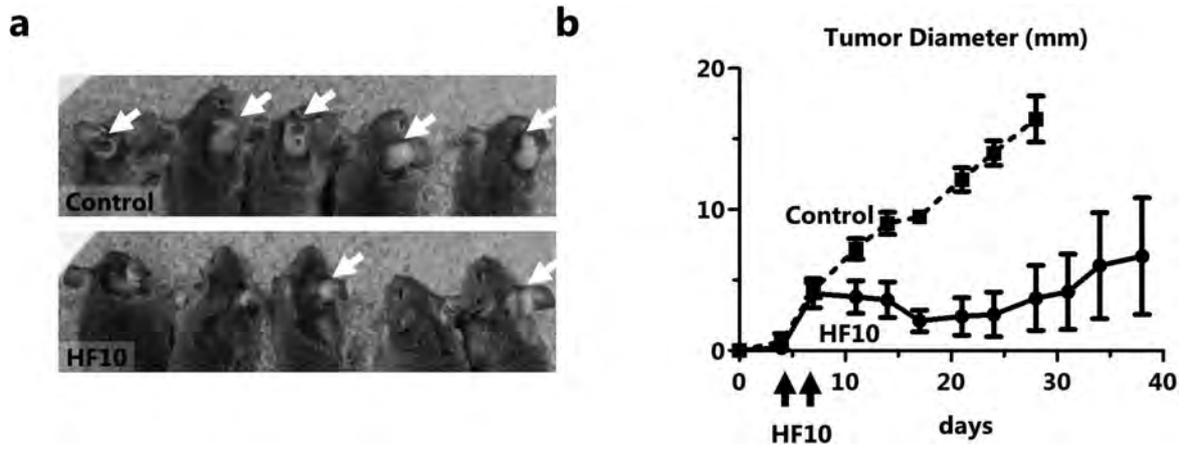


図2 (a) SCC-VII 耳介腫瘍モデルマウスにおける、HF10治療7日後のマウス、(b) 耳介腫瘍の経時的変化。

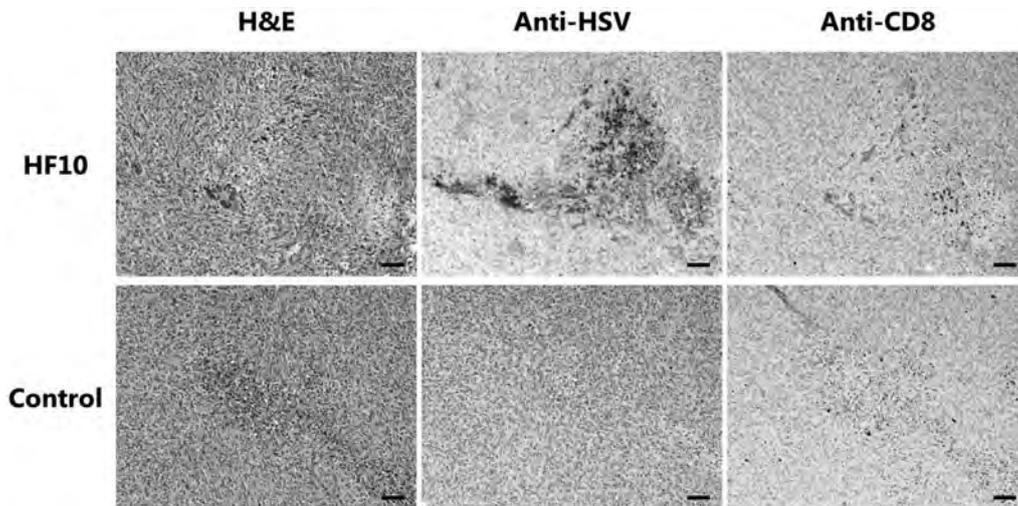


図3 SCC-VII 腫瘍塊に HF10 を接種し、24時間後の H&E 染色、抗 HSV 抗体染色、抗 CD8 抗体染色。

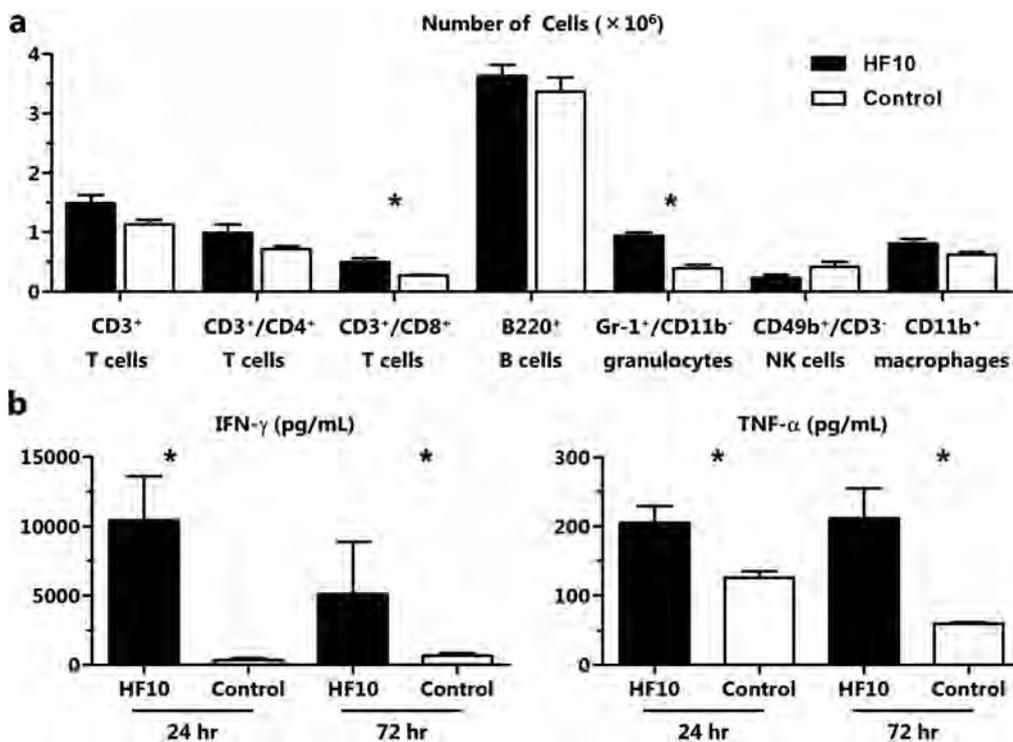


図4 (a) 脾臓内に占める免疫細胞の組成。(b) 脾細胞を腫瘍細胞で刺激した際に上清に分泌された IFN- γ 、TNF- α 。

残りの脾細胞を腫瘍細胞で刺激し、上清中に分泌される抗腫瘍サイトカインを検討した。腫瘍細胞で刺激すると、HF10 治療後の脾細胞から IFN- α 、TNF- β がから分泌され、その効果は72時間まで続くことが判明した (図 4 b)。また、抗腫瘍サイトカインである IFN- α 、IFN- β 、IL-2、IL-12 についても、上清中への分泌増加が認められた。

考察

ウイルスを使用して腫瘍を縮小させる治療法は、古くは1950年代から散見される。一旦下火となったが、1990年に Martuza らが増殖可能で弱毒化したウイルスを脳腫瘍担癌マウスの治療に使用した研究を発表してから⁵⁾、腫瘍溶解ウイルス療法として再び着目されるようになった。2000年に悪性膠芽腫に対する臨床試験が米国、英国から発表された。2015年には Imlygic[®] が初の腫瘍溶解ウイルスとして米国 FDA に承認され、現在も様々なウイルスを使用して前臨床的研究、臨床試験が行われている。HF10 も腫瘍溶解ウイルスとしての認可を目指して、膀胱癌を対象とした臨床試験が行われているところである。

頭頸部扁平上皮癌においても腫瘍溶解ウイルスによる臨床試験が行われたが (NCT00931931, NCT 01017185, EudraCT #2005-000777-21)、いずれも継続されていないのが現状である。本研究において、HF10 は頭頸部扁平上皮癌に対して殺細胞効果、腫瘍の縮小効果を明らかにした。また、HF10 治療により免疫細胞が誘導され、抗腫瘍免疫の増強効果も認められた。腫瘍溶解ウイルス療法による抗腫瘍免疫の誘導は Imlygic[®] の臨床試験中にも認めら

れた⁶⁾。このように腫瘍溶解ウイルス療法は腫瘍塊の縮小だけでなく、抗腫瘍免疫の誘導も期待できる治療法であり、頭頸部扁平上皮癌への新規治療法の候補になりうると考えられた。

文献

- 1) Cattaneo R, Miest T, Shashkova EV, et al: Reprogrammed viruses as cancer therapeutics: targeted, armed and shielded. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 529-540.
- 2) Fujimoto Y, Mizuno T, Sugiura S, et al: Intratumoral injection of herpes simplex virus HF10 in recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Acta otolaryngologica* 2006; 126: 1115-1117.
- 3) Watanabe D, Goshima F, Mori I, et al: Oncolytic virotherapy for malignant melanoma with herpes simplex virus type 1 mutant HF10. *Journal of dermatological science* 2008; 50: 185-196.
- 4) Esaki S, Goshima F, Kimura H, et al: Enhanced antitumoral activity of oncolytic herpes simplex virus with gemcitabine using colorectal tumor models. *Int J Cancer* 2013; 132: 1592-1601.
- 5) Martuza RL, Malick A, Markert JM, et al: Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. *Science (New York, NY)* 1991; 252: 854-856.
- 6) Kaufman HL, Kim DW, DeRaffele G, et al: Local and distant immunity induced by intralesional vaccination with an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF in patients with stage IIIc and IV melanoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 718-730.

EBV-status に基づく上咽頭癌症例の臨床的検討

緑川 伸¹⁾、中村千紘¹⁾、工藤直美¹⁾、
松原 篤¹⁾、工藤和洋²⁾、水上浩哉²⁾

1) 弘前大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科学講座

2) 弘前大学大学院医学研究科 分子病態病理学講座

はじめに

上咽頭癌は解剖学的に外科的切除が困難であり、現在化学放射線療法が標準治療となっている。組織学的には未分化・低分化癌が多く、角化型以外では、化学療法や放射線療法に感受性が高いとされる。5年疾患特異的生存率はI・II期で90-100%、III・IV期で50-60%程度である¹⁾。一部に Epstein-barr virus (以下 EBV) の感染が関与する。近年 EBV の腫瘍形成には糖代謝が重要な役割を果たすとの報告がみられる。Zhou らは EBV に感染した腫瘍細胞では Glucose transporter 1 (GLUT1) の発現が亢進していると報告している²⁾。しかしながら、EBV 感染が治療効果や予後に与える影響については一定の見解は得られていない。

今回我々は、過去10年間に当科で一次治療を行った上咽頭癌症例20例を対象に腫瘍細胞における EBV 感染の有無 (以下 EBV-status) を評価し、臨床的検討を行った。

また、患者の糖尿病歴を調査するとともに腫瘍細胞での GLUT1 の発現の評価を行った。

対象と方法

① EBER-ISH による EBV 感染の判定

2009年1月から2019年6月に当科で一次治療を行った上咽頭癌症例20例を対象に EBV-status の調査を行い、年齢、性別、病期、組織型、治療内容、DSS (Disease-specific survival) について検討した。腫瘍細胞における EBV 感染の有無は EBV がコードする小 RNA (EBV-encoded small RNA:EBER) の In situ hybridization を行い判定した (以下 EBER-ISH)。EBER-ISH は上咽頭癌における EBV 感染の

有無を調べる上で、最も感度が高い検査方法であることが知られている (図1)。

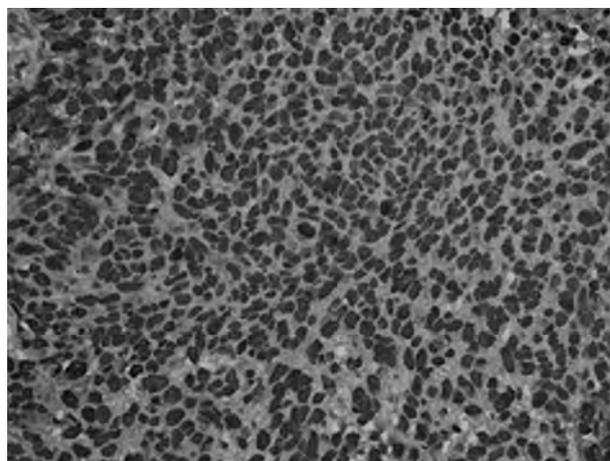


図1 EBER-ISH 陽性例 (×400)

② 糖尿病の有無による予後の比較

EBER 陽性例を糖尿病群と非糖尿病に分け、予後の変化を比較した。糖尿病の有無は病歴の問診と一次治療前の採血検査を用いて判定した (空腹時血糖 ≥ 126 mg/dl かつ HbA1c $\geq 6.5\%$ を糖尿病群とした)。

③ GLUT1 免疫染色による評価

GLUT1 の免疫染色を施行し、染色強度を評価した。EBER 陽性例と陰性例での染色強度の違いを比較した。

結果

EBER 陽性率は65% (7/20例) であった (図2)。EBV 陽性例は放射線感受性が高く、予後良好との報告もある。本検討では EBER 陽性例の5年 DSS

は70%、EBER 陰性例では60%であり、有意差を認めなかった（図3）。EBER 陽性例の約70%（9/13例）が糖尿病を有していた（図4）。

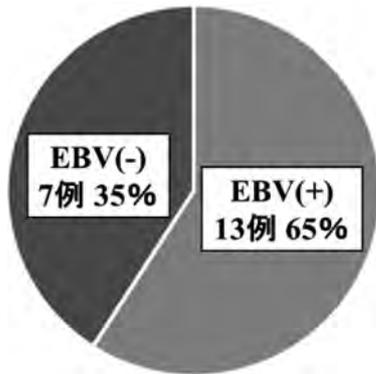


図2 EBV-status

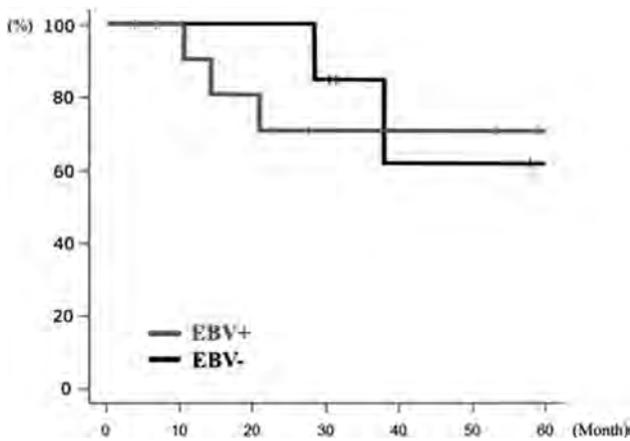


図3 DSS (EBV status)



図4 EBV 陽性例における糖尿病合併

EBER 陽性例に絞って糖尿病群と非糖尿病群での疾患特異的生存率を比較すると、糖尿病例の予後は著しく不良であった。

非糖尿病群が全例生存していたのに対し、糖尿病群は5年疾患特異的生存率で50%であった（図5）。

2群間で病期や治療強度に大きな差は見られなかった（図6、7）。EBER 陽性例では陰性例に比して、GLUT1の過剰発現がみられた（図8）。

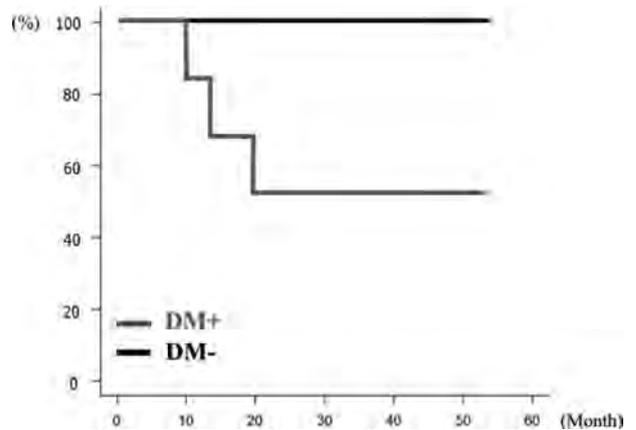


図5 EBV(+) DSS (DM vs non DM)

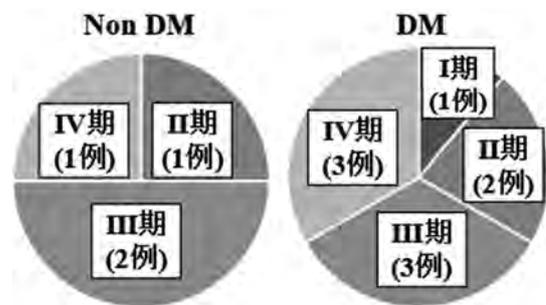


図6 糖尿病の有無と病期

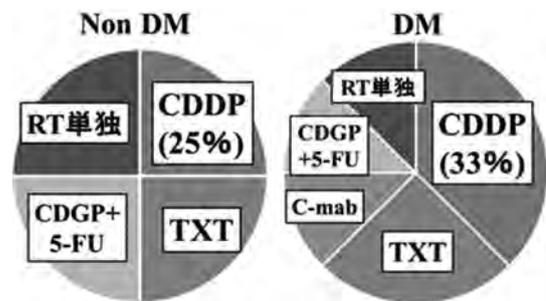


図7 糖尿病の有無と治療内容

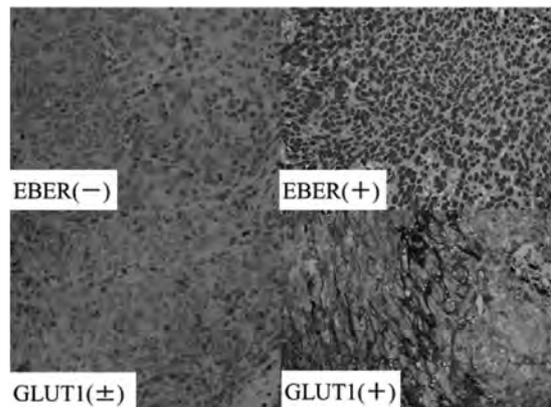


図8 EBV 陽性例における GLUT1 の過剰発現 (×400)

考察

これまでの研究では上咽頭癌と糖尿病の関連について言及した報告は少ない³⁾。本検討では、EBV 陽性上咽頭癌において、非糖尿病群に比べ糖尿病群の予後が著しく悪かった。このような差がみられた理由として、①糖尿病により EBV の持続感染が成立し易くなっていること、② EBV 陽性上咽頭癌の腫瘍進展に糖代謝が重要な役割を果たしていることが挙げられる。①については糖尿病患者が易感染性を有することは周知の事実である。②については EBV 陽性上咽頭癌では GLUT1 の過剰発現がみられることが報告されている²⁾。本検討においても EBV 陽性例では陰性例に比して GLUT1 免疫染色で強い染色性がみられる傾向が

あった。本検討の症例数は20例と少なく、統計学的に有意な結果とは言えないが、今後も症例を蓄積してさらに検討する必要がある。

文献

- 1) 芦澤 圭, 他: 上咽頭悪性腫瘍の臨床統計. 耳鼻咽喉科展望 2013; 56: 80-85.
- 2) Zhou JC, Zhang JJ, Zhang W, et al: Expression of GLUT-1 in nasopharyngeal carcinoma and its clinical significance. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017; 21: 4891-4895.
- 3) Liu H, Xia Y, Cui N: Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes in patients with nasopharyngeal cancer. Medical Oncology 2006; 23: 341-346.

希少糖 D-allose の抗腫瘍効果 —臨床応用に向けた今後の取り組み—

星川広史、寒川 泰、大内陽平

香川大学医学部耳鼻咽喉科

はじめに

文部科学省が事業として開始した知的クラスター創生事業において、香川県では「希少糖を核とした糖質バイオクラスター構想」を2002年に策定し、香川大学が中心となり希少糖の生理活性を明らかにすることを目的として事業を開始した。

希少糖は自然界には微量にしか存在しない単糖であるが、本学農学部は何森教授が Izumoring を構

築し（図1）、D-Glucose から希少糖を含んだ六単糖34種を合成するシステムを開発した。これによって希少糖を大量に生産することが可能となり、いくつかの希少糖についてその生理活性が明らかとなった。

希少糖のひとつであるD-プシコース（アルロース）は内臓脂肪の低減効果や血糖値を抑制する効果が明らかとなり、機能性表示食品として商品化

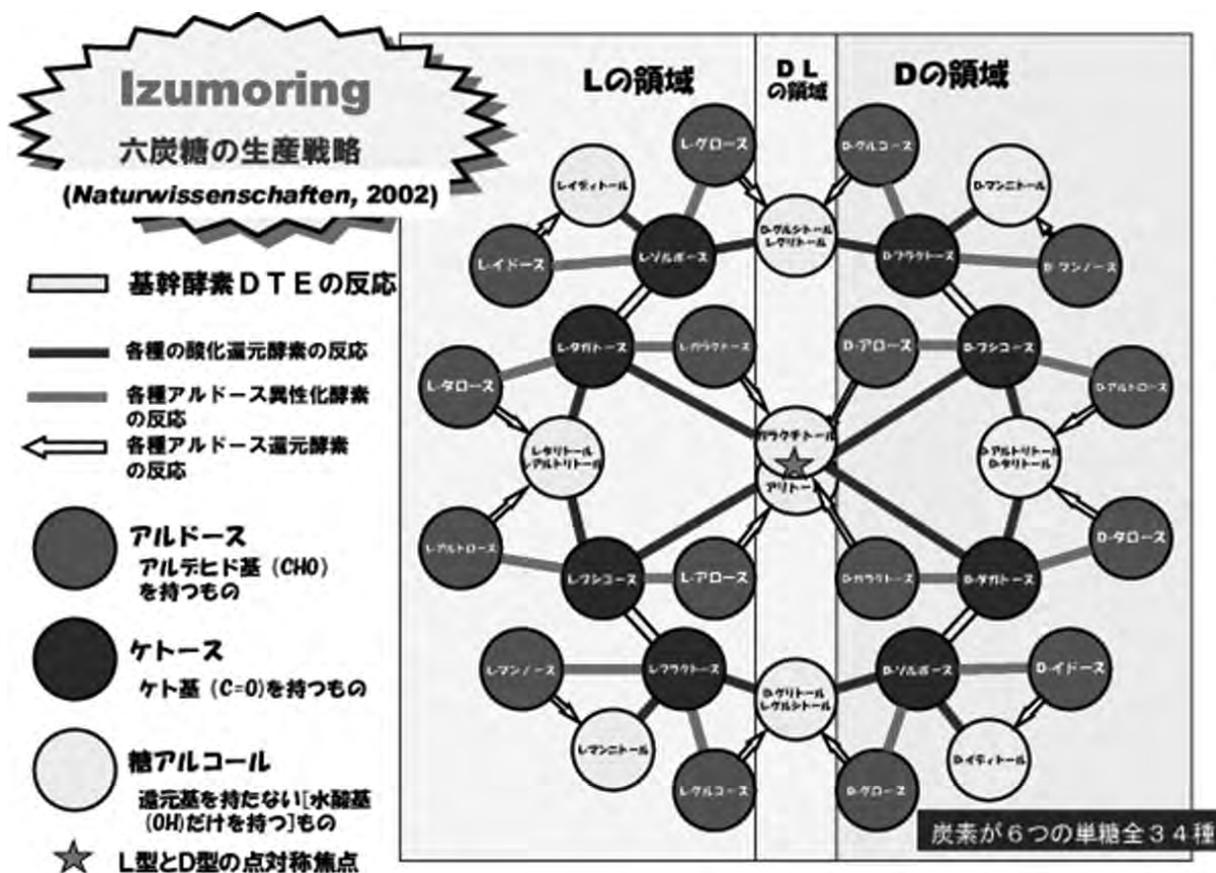


図1 Izumoring の概略

されるにいたった (図2)。

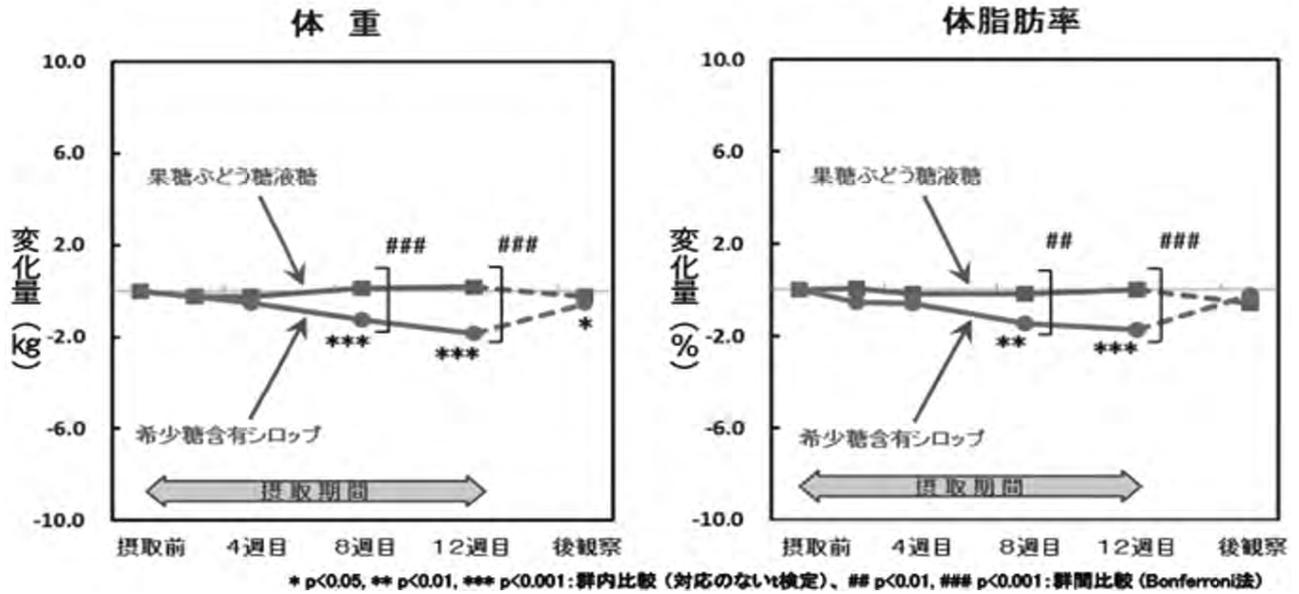
D-グルコースのC3 エピマーであるD-アロースはエネルギーがゼロで砂糖の5割程度の甘さを有するが、様々ながん細胞に対して抗腫瘍効果を有することが報告されている¹⁻³⁾。当科でも、D-アロースが頭頸部扁平上皮がん細胞に対して増殖抑制効果を有することを報告した⁴⁾。さらに、がん細胞を移植したヌードマウスモデルを用いて局所投与で抗腫瘍効果を発揮することを in vivo で初めて報告し⁵⁾、放射線や抗がん剤との併用効果や腫瘍抑制因子のひとつとされる Thioredoxin interacting protein (TXNIP) の発現を増強することで抗腫瘍効果を発揮することも明らかにしてきた⁶⁻⁸⁾。

しかしながら、実臨床に幅広く応用するためには、1) 投与方法の開発、2) 安全な投与量の設定、3) 副作用の軽減など副次効果などを検証する必要がある。

対象と方法

投与方法はマウスの場合静脈内投与が困難なため、腹腔内投与とし静脈内投与に準じるものと想定した。これまでの in vitro の検討では 50mM 濃度の D-アロースで十分な腫瘍抑制効果があること⁴⁾、局所投与における in vivo の検討で 25mM 濃度を 0.2ml 投与することで効果を認めている⁸⁾。これにもとづき、腹腔内投与で2倍量を投与するとして

希少糖含有シロップの内臓脂肪低減効果



砂糖と希少糖含有シロップの併用による血糖値およびインスリン値への影響

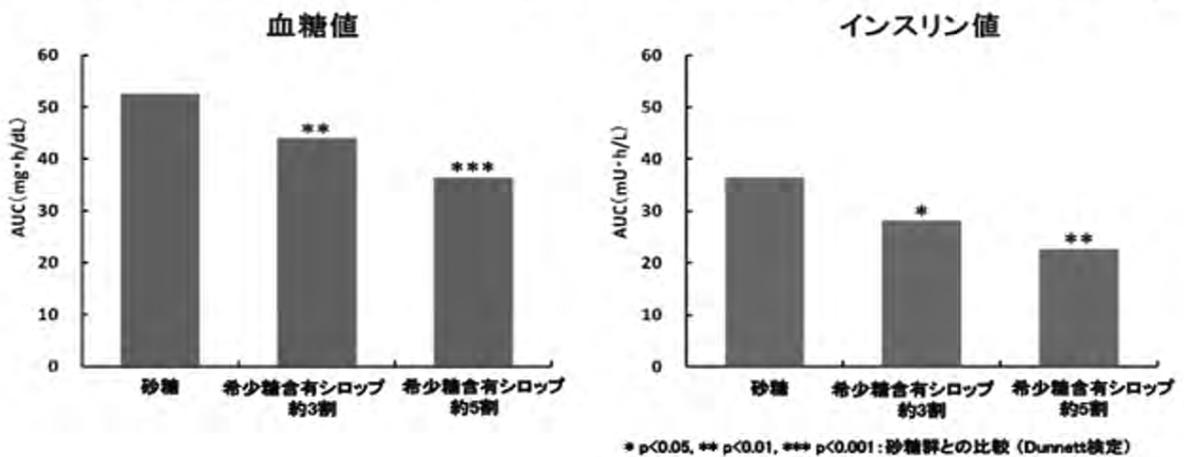


図2 希少糖の特性と利用 農畜産業振興機構 調査情報部から改変

50mM 0.2ml の投与量、ヒト換算 (50kg) にすると 5 g/ 回の投与量を設定した。D-グルコースならみかん半分程度の量となるが、D-アロースはエネルギーゼロでもあり、実臨床でも問題のない投与量と考えた。D-アロースは週 5 回上記の量を腹腔内に投与し、D-アロース単独投与による検討と、放射線との併用効果を見るため、放射線単独群は 4 Gy/ 回を週 2 回、合計 6 回/3 週、放射線併用群は D-アロース投与に加え放射線照射を併用した。投与した D-アロースが実際に血中、組織中に移行するかを確認するため、腹腔内投与後 10~90 分の間に血液および腫瘍組織を採取し、イオンクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーで分析した。

結果

D-アロース投与群ではコントロール (生食) 群

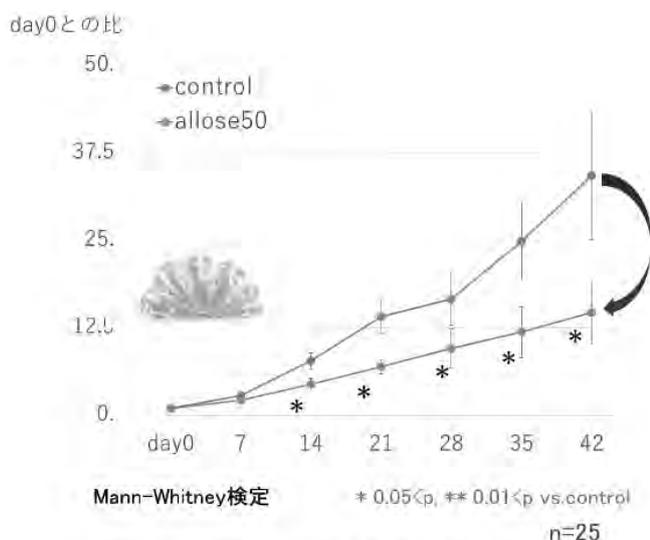


図 3-1 D-アロース腹腔内投与の効果

に比べ、投与14日後より有意な腫瘍増殖抑制効果を認めた。また、放射線併用群では D-アロース単独投与群に比べて有意な抑制効果を認めた (図 3-1, 2)。

D-アロース腹腔内投与後速やかに血中に D-アロースの移行を認め、アロース濃度が高い時にはグルコース濃度が抑制される傾向を認めた。組織内にも D-アロースの移行が確認でき、血液中と同様にアロースの存在下ではグルコース濃度が抑制される傾向を認めた (図 4-1, 2)。

考察

今回の検討で、局所投与以外の方法でも D-アロースの効果が確認され、経口・経静脈投与による汎用性のある投与法に繋がる可能性が示唆された。投与量としても 1 日投与量としては許容範囲と思われ、安全性に関してもすでに食品としても

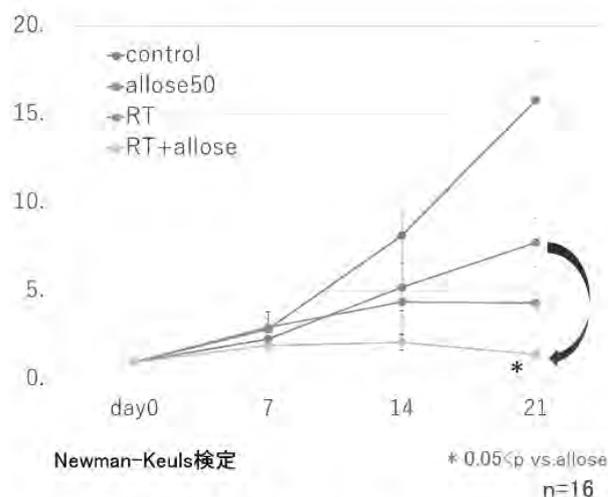


図 3-2 放射線併用効果

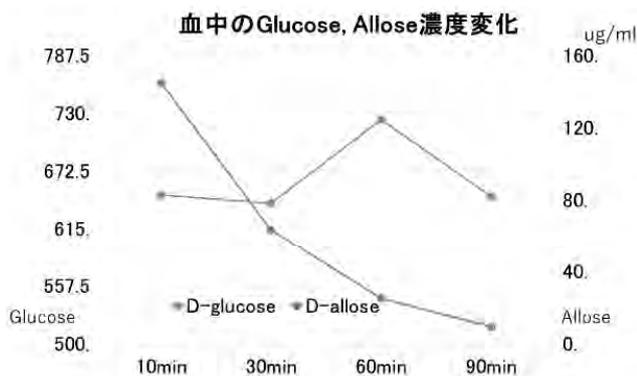


図 4-1 D-アロース腹腔内投与後の血中濃度の変化

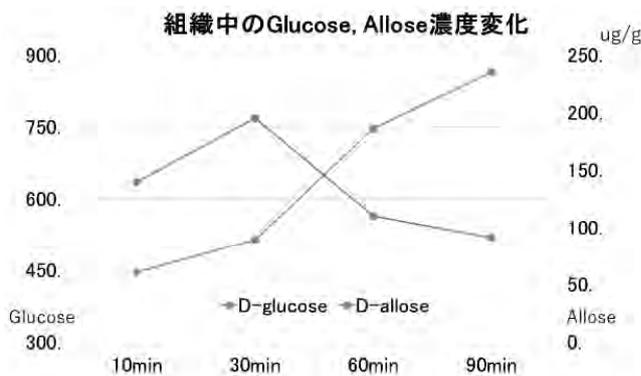


図 4-2 D-アロース腹腔内投与後の組織内濃度の変化

利用されており、解決可能と考えられる。副作用の軽減については今回直接検討できなかったが、過去の検討で皮膚の炎症性サイトカインの発現の抑制⁸⁾、シスプラチン投与時の腎障害の軽減の可能性が示唆されており⁹⁾、今後投与経路を変更した系でも確認する予定である。それらの治験をもとに本学の複数の講座の協力のもと臨床応用に向けた準備を進める予定である。

文献

- 1) Sui L, Dong Y, Watanabe Y, et al: The inhibitory effect and possible mechanisms of D-allose on cancer cell proliferation. *Int J Oncol* 2005; 27: 907-912.
- 2) Yamaguchi F, Takata M, Kamitori K, et al: Rare sugar D-allose induces specific up-regulation of TXNIP and subsequent G1 cell cycle arrest in hepatocellular carcinoma cells by stabilization of p27kip1. *Int J Oncol* 2008; 32: 377-385.
- 3) Hirata Y, Saito M, Tsukamoto I, et al: Analysis of the inhibitory mechanism of D-allose on MOLT-4F leukemia cell proliferation. *J Biosci Bioeng* 2009; 107: 562-568.
- 4) Mitani T, Hoshikawa H, Mori T, et al: Growth inhibition of head and neck carcinomas by D-allose. *Head Neck* 2009; 31: 1049-1055.
- 5) Hoshikawa H, Mori T, Mori N: In vitro and in vivo effects of D-allose: up-regulation of thioredoxin-interacting protein in head and neck cancer cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010; 119: 567-571.
- 6) Hoshikawa H, Indo K, Mori T, et al: Enhancement of the radiation effects by D-allose in head and neck cancer cells. *Cancer Lett* 2011; 306: 60-66.
- 7) Indo K, Hoshikawa H, Kamitori K, et al: Effects of D-allose in combination with docetaxel in human head and neck cancer cells. *Int J Oncol* 2014; 45: 2044-2050.
- 8) Hoshikawa H, Kamitori K, Indo K, et al: Combined treatment with D-allose, docetaxel and radiation inhibits the tumor growth in an in vivo model of head and neck cancer. *Oncol Lett* 2018; 15: 3422-3428.
- 9) Miyawaki Y, Ueki M, Ueno M, et al: D-allose Ameliorates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Mice. *Tohoku J. Exp. Med* 2012; 228: 215-221.

レンバチニブ併用放射線療法を用いた 甲状腺癌治療に向けての基礎研究

鈴木健介¹⁾、岩井 大¹⁾、宇都宮啓太²⁾、河野由美子²⁾、小林良樹¹⁾、
Dan Van Bui¹⁾、澤田俊輔¹⁾、尹 泰貴¹⁾、三谷彰俊¹⁾、福井研太¹⁾、
酒井 遥¹⁾、谷川 昇²⁾、神田 晃¹⁾

1) 関西医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

2) 関西医科大学 放射線科学講座

はじめに

乳頭癌や濾胞癌などの分化型甲状腺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を示し、手術以外の治療法が必要となる。しかし、進行甲状腺癌に対する放射線治療（外照射と¹³¹Iによる内照射）の効果は限定的であり、¹³¹I治療抵抗性甲状腺癌の10年生存率は約10%と極めて不良である^{1,2)}。また、有効な化学療法は存在せず、ソラフェニブやレンバチニブなどの分子標的薬は一定の延命効果を示すに過ぎない^{1,3)}。頭頸部扁平上皮癌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いるものの⁴⁾、甲状腺癌に対する薬剤と放射線療法の併用治療は確立されていない。そこで本研究では、甲状腺癌細胞とXenograftモデルマウスを用いて放射線外照射と分子標的薬レンバチニブの併用による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（K1、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数日間培養したのち、AccutaseTMで剥離し、 $0.5 \sim 1 \times 10^6$ /mlの細胞浮遊液に対し、ガンマセル放射線照射器（¹³⁷Cs）を用いた外照射（0、3、6、9Gy）を行い、照射後の細胞を $0.05 \sim 0.2 \times 10^6$ の細胞数で25 cm²フラスコに播種した。翌日よりレンバチニブ

を3 μM、10 μM、20 μM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アポトーシス解析および細胞周期解析

照射なしと放射線外照射（3Gy）後の細胞を25 cm²または75 cm²のフラスコに播種し、翌日より20 μM レンバチニブ（コントロールとして0.1% DMSO）を投与し、細胞播種後7日目にアポトーシス解析（AnnexinV、7-AADにて標識）、細胞播種後3日目に細胞周期解析（PIにて標識）を、フローサイトメトリー（FACS Calibur）を用いて行った。

③質量分析（LC-MS/MS）を用いた細胞内レンバチニブ濃度の評価

照射なしと放射線外照射（3Gy）後の細胞を6 wellプレートに播種し、翌日から20 μM レンバチニブ（コントロールとして0.1% DMSO）を24時間から72時間投与し、M-PER Mammalian Protein Extraction Reagent（Thermo Fisher Scientific）を用いて細胞ライセートを回収した。80%アセトンで除タンパクを行ったのち、上清中に含まれるレンバチニブ濃度を液体クロマトグラフィーー質量分析法（liquid

chromatography and mass spectrometry: LC-MS/MS) を用いて解析した。

④担癌マウスを用いた *in vivo* での検討

5×10⁶の K1、FTC-133 細胞をそれぞれ皮下に移植したヌードマウスを用いて、コントロール群、レンバチニブ単独群、放射線外照射単独群、レンバチニブ+放射線外照射併用群の4群（各群 n=5）に分け、各群における腫瘍増殖抑制効果を経時的な腫瘍体積計測と摘出腫瘍の重量測定により比較検討した。放射線外照射はガンマセル照射器 (¹³⁷Cs) を用いて3Gy×3回の照射を行い、レンバチニブは10mg/kgで連日経口投与した。腫瘍体積は長径×短径の2乗×1/2で算出した。K1細胞の担癌マウスは14日目、FTC-133細胞の担癌マウスは22日目に屠殺し、摘出した腫瘍の重量を計測した。

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の検討

K1、FTC-133 いずれの細胞株においても培養開始7日後の時点で放射線外照射単独群/レンバチニブ単独群とともに用量依存的に細胞増殖抑制効果を認めしたが、両者の併用群ではさらに細胞増殖抑制効果は顕著であった。とくに、低線量(3Gy)と20μMレンバチニブの併用で相乗効果が顕著であったため、以下の *in vitro* 実験はこの用量で行った。

②アポトーシス解析および細胞周期解析

アポトーシス解析では、K1、FTC-133 いずれの細胞株においても外照射(3Gy)あるいは20μMレンバチニブの単独投与でアポトーシスの誘導を認めなかったが、両者の併用によりアポトーシス細胞の比率が有意に上昇した。細胞周期解析では、K1細胞株において外照射(3Gy)あるいは20μMレンバチニブの単独投与で有意な変化を認めなかったが、両者の併用によりG2/M期細胞の比率が有意に上昇し、G2/M期における細胞周期の停止が示唆された。一方で、FTC-133細胞株においてはいずれの群でも細胞周期に有意な変化を認めなかった。

③質量分析(LC-MS/MS)を用いた細胞内レンバチニブ濃度の評価

LC-MS/MSを用いた解析では、外照射(3Gy)処理後の細胞において、レンバチニブ投与後48~72時間でコントロール(照射なし)と比べ細胞内レンバチニブ濃度の有意な上昇を認めた。これにより、照射による細胞内へのレンバチニブ取り込みの亢進が、併用療法の高い細胞増殖抑制効果に寄与していることが示唆された。

④担癌マウスを用いた *in vivo* での検討

K1細胞を移植した担癌マウスにおける治療後の経時的な腫瘍体積を図1に示す。レンバチニブ単独群、放射線外照射単独群においても一定の効果は認めしたが、レンバチニブ+放射線外照射併用群において特に腫瘍増殖抑制効果は顕著であった。FTC-133細胞を移植した担癌マウスにおいても同様に、併用療法群での顕著な腫瘍増殖抑制効果を認めた。また、摘出腫瘍の重量比較では、K1、FTC-133 いずれの腫瘍モデルにおいても併用療法群の腫瘍重量は有意に軽く、*in vitro*と同様、*in vivo*でもレンバチニブ+放射線外照射併用療法の相乗効果が示された。

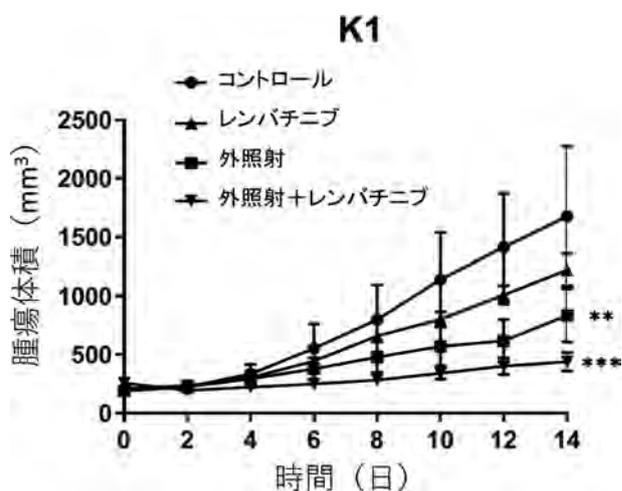


図1 甲状腺癌モデルマウス(K-1)に対するレンバチニブと放射線外照射の併用による抗腫瘍効果

考察

近年、レンバチニブやソラフェニブなどの分子標的薬が登場し、甲状腺癌に限定的ながら効果のあることが示されてきた^{1,3)}。これまで、レンバチ

ニブと放射線外照射の併用による高い抗腫瘍効果を示唆する症例報告が散見され⁵⁾、甲状腺癌再発・転移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¹³¹Iあるいは外照射)が有望な治療となる可能性がある。今回、我々が行った基礎実験において、放射線外照射とレンバチニブの併用による腫瘍増殖抑制効果が示され、その相乗効果のメカニズムとしてアポトーシスの誘導、G2/M期における細胞周期の停止、照射による細胞内へのレンバチニブ取り込みの亢進等が寄与していることが示唆された。分子標的薬と放射線療法の併用により相乗効果が得られれば、放射線治療の効果を増幅させ、薬剤の減量により副作用を軽減できる可能性がある⁶⁾。今後の研究のさらなる発展により、難治性甲状腺癌に対する新しい治療法の開発とその臨床応用に繋がることを期待される(図2)。



*レンバチニブ+外照射：骨転移症例・断端陽性症例など
 *レンバチニブ+I-131：甲状腺全摘後の肺転移症例など

図2 レンバチニブ併用放射線療法の臨床応用の可能性

謝辞

本研究は、科研費若手研究(20K18269、20K18297)、大阪基礎医学研究奨励会、関西医科大学学内助成(KMUコンソーシアム)および関西医科大学耳鼻咽喉科研究助成会の助成を受けた。

文献

- 1) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al: Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 621-630.
- 2) Durante C, Haddy N, Baudin E, et al: Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2892-2899.
- 3) Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al: Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 319-328.
- 4) Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-1952.
- 5) 和田 優, 安倍 明, 高木 倫, 他: 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* 2016; 61: 953-958.
- 6) Suzuki K, Iwai H, Utsunomiya K, et al: Combination therapy with lenvatinib and radiation significantly inhibits thyroid cancer growth by uptake of tyrosine kinase inhibitor. *Exp Cell Res* 2021; 398: 112390.

咽頭・喉頭と舌粘膜における化学受容器の比較検討

任 智美、西井智子、阪上雅史、都築建三

兵庫医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

はじめに

げっ歯類では、口腔の味覚を支配する鼓索神経、舌咽神経舌枝および大錐体神経は4基本味刺激によく応答し、水には応答しない。一方、咽頭・喉頭支配の舌咽神経咽頭枝や上喉頭神経は、甘味、塩味、苦味に対する応答は小さく、酸味と水に対する応答がみられる¹⁾。ヒトにおいても舌側への水刺激は嚥下を誘発しないが、咽頭・喉頭への水刺激は嚥下を誘発することが報告されている^{2,3)}。さらに我々は、2019年に本会誌にて咽頭・喉頭に味蕾が存在するのに関わらず、口腔内と比較して味覚は認識されにくいことを報告した⁴⁾。これらのことから、舌と咽頭・喉頭では化学刺激に対する応答性が異なると考えられる。しかし、口腔刺激による生理学的研究は多く、様々な知見が報告されているものの、咽頭・喉頭における味刺激に対する生理学的反応に関する知見は少ない。

今回、咽頭・喉頭の化学受容器の役割を調査するために、ヒトの咽頭・喉頭において味溶液を提示して嚥下反射や唾液分泌に及ぼす影響について検討した。

対象・方法

健康人17人（男性8人、女性9人、年齢36.1±9.4歳）を対象とし、いづれも座位の姿勢で行った。刺激溶液として水、塩味として0.3M NaCl、酸味として0.04M 酒石酸塩、うま味として0.15M グルタミン酸ナトリウム（MSG）各0.3mlを用いて下記の実験を行い、溶液間で比較検討をした。各溶液の間隔は少なくとも3分間は設けた。

1. 舌刺激における唾液分泌の比較

一度嚥下後、舌の前方に各溶液0.3mlを呈示し

て、1分間唾液をためてもらい、吐唾法にて収集した。あらかじめ溶液の重量を測定し、収集した唾液から溶液の重量を差し引いた値を用いた。次の溶液に移るときには水で洗い流した。

2. 咽頭・喉頭刺激における唾液分泌の比較

外径1mmのシリコンチューブを口腔から挿入し、下顎切歯より12cmのところ固定した。なるべく物理的的刺激に差がないようにシリンジポンプ（Model 11-Elite[®], Harvard）を用い、3秒間かけて各溶液0.3mlを注入した。注入前に一度空嚥下をしてもらい、1分間唾液をためてもらい、吐唾法にて収集した。咽喉頭の刺激分泌物は出さないように説明した。吐唾する前に味を感じたか、何の味だったかを質問した。

3. 咽頭・喉頭刺激における嚥下反射に比較

2と同様に刺激呈示を行った。一度空嚥下をしてもらった後に3秒間かけて各溶液0.3mlを注入した。注入後より意識が咽頭・喉頭にいかないように簡単な計算作業をしてもらいながら自然嚥下を待ち、嚥下までの潜時を測定した。注入した瞬間（嚥下前）に味を感じたか、また何の味だったかを質問した。嚥下運動は検者が甲状軟骨の動きを見て判断後、本人に確認をとった。シリコンチューブの位置例を図1に示す。喉頭蓋谷に位置することが多く、5回嚥下をしてもらったが、位置はほとんど変わらなかった。

結果

1. 舌刺激における唾液分泌の比較

図2に味溶液を提示したときの唾液分泌量を示す。図2では水、0.3M NaCl、0.04M 酒石酸で比較、図3では水、0.3M NaCl、0.15M MSGで比較を行っ

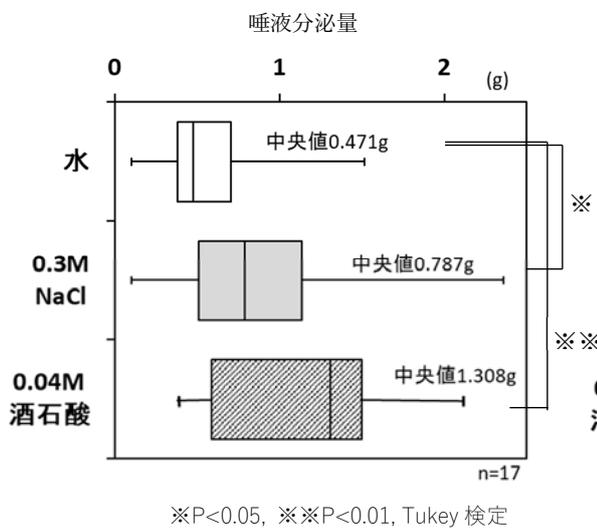


図1 チューブ挿入位置
 外径1mmのシリコンチューブを口腔から挿入し、下顎切歯より12cmのところ固定した。5回の嚥下後も同部位に位置していた。

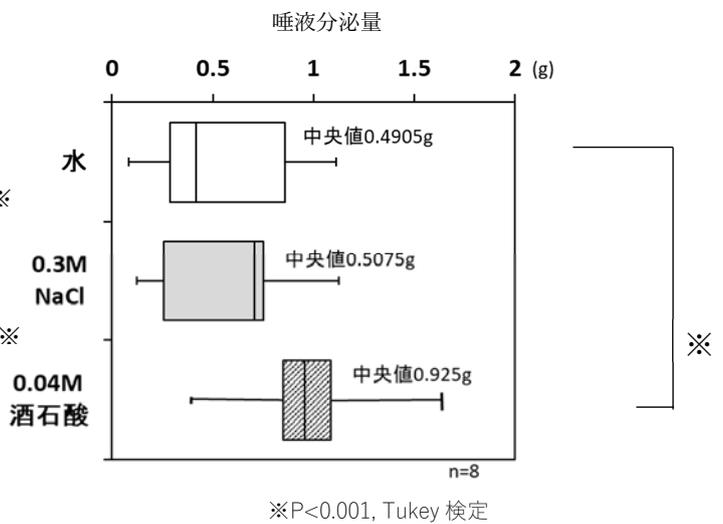
た。従来知られているように、舌の味刺激において唾液分泌は水刺激より有意に促進されたが、0.04M 酒石酸にてもっとも唾液分泌は促進された。

2. 咽頭・喉頭刺激における唾液分泌の比較

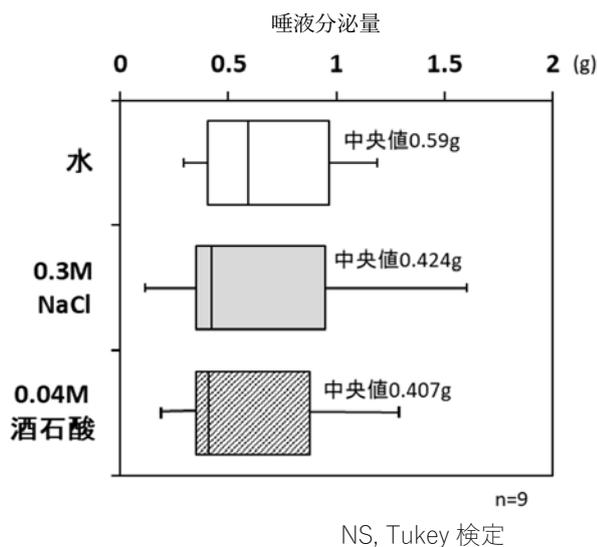
咽頭・喉頭に溶液を提示したときに17人中、7例は0.04M 酒石酸を酸味と認識し、4例は0.31M NaClを塩味と認識、さらに4例は0.15M MSGを塩味・苦味と認識した。1分間咽頭・喉頭に溶液を保持するために力がかかり、溶液が上昇したことで少量ではあるが舌根部が刺激されてしまったことが原因と考えられたため、味を認識した群（酒石酸: n=8, MSG: n=5）と認識しなかった群（酒



a.



b.



c.

図2 唾液分泌効果（水、0.3M NaCl、0.04M 酒石酸の比較） a. 舌刺激時の唾液分泌量、b. 咽頭・喉頭刺激時の唾液分泌量（味を認知した症例）、c. 咽頭・喉頭刺激時の唾液分泌量（味を認知しなかった症例）

舌の味刺激において唾液分泌は有意に促進されたが、0.04M 酒石酸でもっとも唾液分泌は促進された。咽頭・喉頭の味刺激では、味を認知しなかった症例では溶液間で有意な差はみとめず、水が最も唾液分泌が多くなった。

石酸: n=9, MSG: n=12) で分けて検討した。味覚を認知しなければ咽頭・喉頭の化学受容器においては 0.04M 酒石酸や 0.15M MSG 溶液にて唾液分泌は促進されず、水刺激時の唾液分泌量がもっとも多かった (図 2 c, 図 3 c)。味覚を認知した群では、0.04M 酒石酸および 0.15M MSG の咽頭・喉頭刺激にて唾液分泌は水より有意に多くなり、舌における結果と類似した (図 2 b, 図 3 b)。

3. 咽頭・喉頭刺激における嚥下反射に比較

図 4, 5 に味溶液を提示したときの嚥下潜時時間の比較を示す。0.04M 酒石酸では 0.3M NaCl と比較して有意に嚥下潜時時間が短かった。酸の嚥下促

進効果は、味を認知しなくても変わらない結果となった (図 4 b)。また水、0.3M NaCl、0.15M MSG では嚥下反射の潜時に有意な差を認めなかった (図 5)。今回は有意な結果とはならなかったが、従来の報告通り、水は 0.3M NaCl と比較して嚥下潜時時間は短かった。

考察

咽頭・喉頭に存在する味蕾は味覚機能の役割は持たず、気道保護に関わるとされている⁵⁾。さらに、咽頭・喉頭支配の神経は、生体が生きていくために必要な自律機能 (気道防御、嚥下反射、

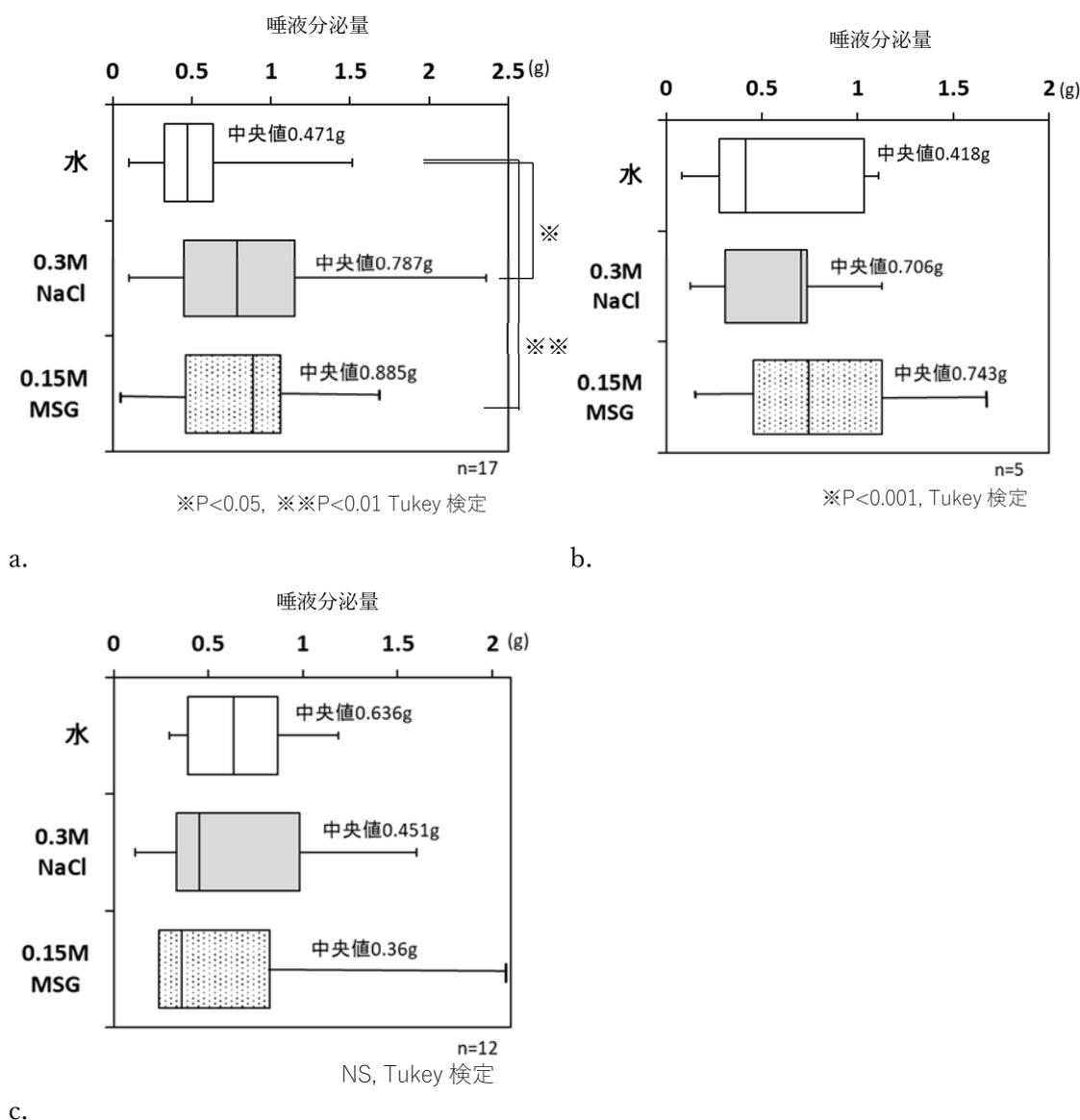


図 3 唾液分泌効果 (水、0.3M NaCl、0.15M MSG の比較) a. 舌刺激時の唾液分泌量、b. 咽頭・喉頭刺激時の唾液分泌量 (味を認知した症例)、c. 咽頭・喉頭刺激時の唾液分泌量 (味を認知しなかった症例) 舌の味刺激において唾液分泌は有意に促進されたが、咽頭・喉頭の味刺激では、味を認知しなければ唾液量に有意な差はみとめず、水が最も唾液分泌が多くなった。

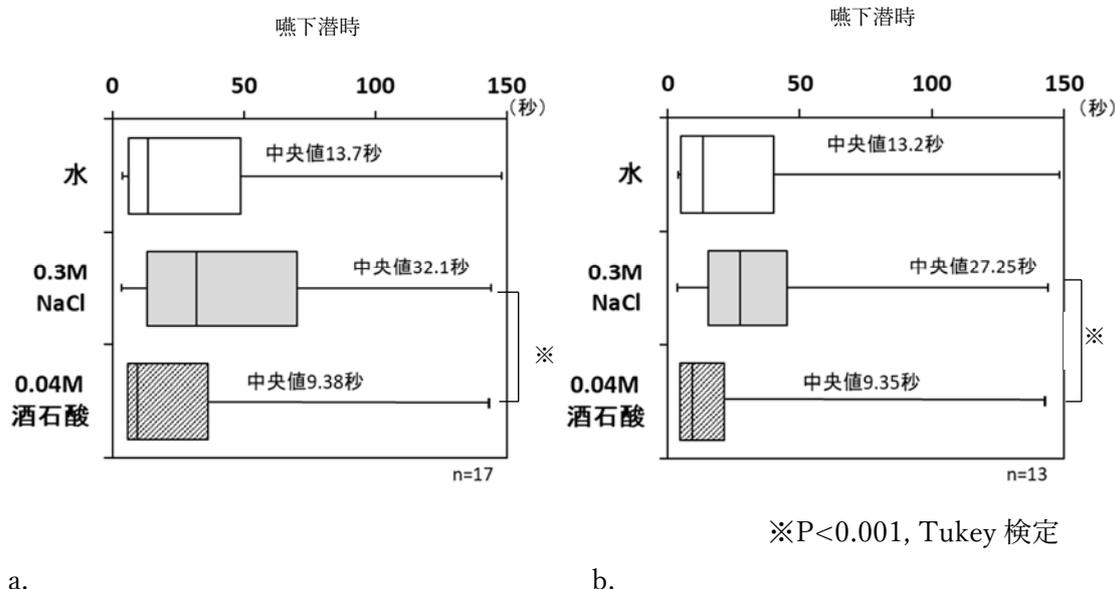


図4 嚥下反射潜時（水、0.3M NaCl、0.04M 酒石酸の比較） a. 咽頭・喉頭刺激時の嚥下潜時（全症例）、b. 咽頭・喉頭刺激時の嚥下潜時（味を認知しなかった症例のみ）
0.04M 酒石酸では 0.3M NaCl と比較して有意に嚥下潜時時間が短かった。酸の嚥下促進効果は、味を認識しなくても変わらない結果となった。

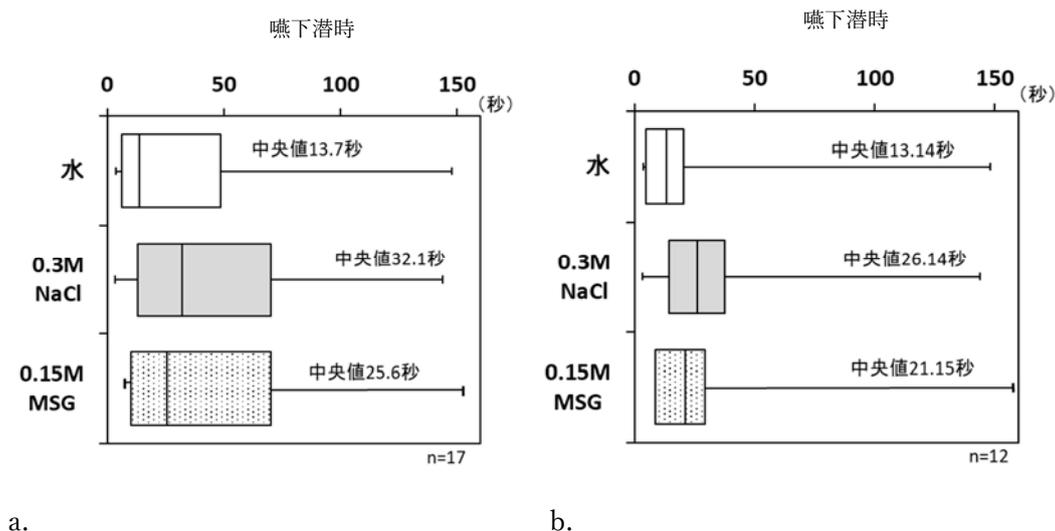


図5 嚥下反射潜時（水、0.3M NaCl、0.15M MSG の比較） a. 咽頭・喉頭刺激時の嚥下潜時（全症例）、b. 咽頭・喉頭刺激時の嚥下潜時（味を認知しなかった症例のみ）
水、0.3M NaCl、0.15M MSG では嚥下反射潜時に有意な差を認めなかった（NS, Tukey 検定）。

体液調節、心血管応答）に関与するとされ、茸状乳頭、葉状乳頭、有郭乳頭の味蕾支配の神経は心血管応答に関与しないという¹⁾。このように咽頭・喉頭の化学受容器の働きは口腔内と異なることが示唆されてきたが、ヒトを対象とした系統立てた研究は少ない。要因の一つとして、口腔内を刺激せず、咽頭・喉頭のみを刺激することが難しい一面がある。Yahagi ら²⁾ や Kitada ら³⁾ は直径 1 mm シリコンチューブを用いて水と 0.3M NaCl

の嚥下促進効果を比較した。その際、反復して嚥下を行い、嚥下間隔時間を用いて実験が行われた。しかし、随意性嚥下は大脳皮質からの上位中枢入力が延髄の嚥下中枢を賦活するため、咽頭や喉頭粘膜の受容器において純粋な化学刺激に対する反応をみるために、今回は反射性嚥下を評価することとした。

舌に溶液を提示したときの唾液分泌量は従来通り、0.3M NaCl と 0.04M 酒石酸で水と比較して多

くなり、特に酸刺激で最も多くなった。一方、咽頭・喉頭では唾液分泌は味溶液で促進されず、また水が最も唾液分泌が多かったことより、舌とは異なる化学受容機構と考えられた。咽頭・喉頭刺激で味を認知できた例では、唾液分泌促進が口腔内と同様のパターンとなったが、味を認知できなかった例では味溶液の促進効果がみられなかった。これらの結果から、味覚を認知すること、または舌後部を味溶液で刺激することが唾液分泌促進につながることを示唆された。咽頭・喉頭の刺激では水と嚥下促進傾向、0.3M NaCl で抑制傾向がみられ^{2,3)}、過去の報告と同様であったが有意な差を認めず、今後症例を増やして検討する必要があると考えられた。0.04M 酒石酸は嚥下を有意に促進する傾向にあった。動物実験では咽頭・喉頭において水と酸に神経応答を示しており¹⁾、今回の結果と合致した。0.15M MSG は 0.3M NaCl と類似したパターンとなり、抑制に働く可能性が示唆されたが、うま味は嚥下促進に働く報告があり⁶⁾、今後被験者を増やして更なる検討が必要である。

咽頭・喉頭では味を認知しなければ 0.04M 酒石酸では唾液分泌は促進されず、酸の認知経路や酸刺激による唾液分泌が嚥下促進の要因ではないことが示唆された。Kajii ら⁷⁾の報告でもラットの唾液腺の主な管を結紮しても酸によって嚥下促進されていることより、動物実験と同様の結果であったと考えられる。

まとめ

1. 舌では唾液分泌量は従来通り、0.3M NaCl と 0.04M 酒石酸、0.15 MSG で水と比較して多くなり、特に酸刺激で最も多くなった。一方、咽頭・喉頭では、味を認知しなければ唾液分泌は、0.3M NaCl と 0.04M 酒石酸、0.15 MSG 溶液の刺激で促進されず、水が最も唾液分泌が多くなった。

2. 咽頭・喉頭の刺激では水と酸で嚥下促進傾向、0.3M NaCl、0.15M MSG で抑制傾向がみられた。酸の嚥下促進傾向は酸味の認知や唾液分泌促進による効果ではないことが示唆された。

謝辞：本研究は JSPS 科研費 (JP18K09389) の助成を受けたものである。また本研究を遂行するにあたり、終始丁寧にご指導くださった北田泰之先生に感謝いたします。

文献

- 1) 花森隆充：咽頭・喉頭の味覚. 日本味と匂学会誌 1996; 3: 13-21.
- 2) Yahagi R, Okuda-Akabane K, Fukami H, et al: Facilitation of voluntary swallowing by chemical stimulation of the posterior tongue and pharyngeal region in humans. *Neurosci Lett* 2008; 448: 139-142.
- 3) Kitada Y, Yahagi R, Okuda-Akabane K: Effect of stimulation of the laryngopharynx with water and salt solutions: Characteristics of water receptors in the laryngopharyngeal mucosa. *Chem. Senses* 2010; 35: 743-749.
- 4) 西井智子, 任 智美, 阪上雅史：ヒトの咽頭における味覚認知. 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス 2019; 33: 90-92.
- 5) Travers SP, Nicklas K: Taste bud distribution in the rat pharynx and larynx. *Anat Rec* 1990; 227: 73-79.
- 6) Uchida Y, Kitagawa J, Terada K, et al: Contribution of umami substance to swallowing. *J. Nutr. Food Sci* 2012; 10: 1-6.
- 7) Kajii Y, Shingai T, Kitagawa J, et al: Sour taste stimulation facilitates reflex swallowing from the pharynx and larynx in the rat. *Physiol Behav* 2002; 77: 321-325.

干渉波電気刺激による脳幹嚥下ニューロンに対する効果

平野 滋¹⁾、杉山庸一郎¹⁾、梅崎俊郎²⁾

1) 京都府立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) 福岡山王病院耳鼻咽喉

干渉波電気刺激は、2つの高周波を干渉させることで低周波ビートを生み出し、体表面から比較的深いところへ痛みを来さず電気刺激を可能とするものであり、嚥下の維持あるいは嚥下障害の治療として咽頭・喉頭の感覚神経を刺激するための干渉波電気刺激機器の有効性が期待されている。我々は干渉波電気刺激の脳幹における嚥下ニューロンに対する作用を検討し、そのメカニズムや効果について明らかにした。除脳非動化モルモットを用い、上喉頭神経刺激により嚥下を惹起させ、

咽喉頭への干渉波刺激による嚥下動態の変化と嚥下ニューロンの活動を検出した。その結果、干渉波刺激により嚥下惹起の潜時は短縮し、呼吸抑制は起こらなかった。各種嚥下関連ニューロンの活動が干渉波刺激に伴い観察されたが、short type、Diffuse type、興奮性、抑制性の様々なニューロン活動が観察された。少なくとも干渉波刺激が確かに脳幹嚥下ニューロンに作用し、嚥下惹起の促進に寄与していることが確認された。

神経筋疾患を模した運動モデルを用いた 嚥下物の挙動の検討

太田 淳、川瀬哲明、香取幸夫

東北大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科

はじめに

嚥下障害に対する研究方法は嚥下造影検査や嚥下内視鏡検査やマンメトリーなどの機材を用いたものだけでなく、嚥下運動の研究の分野でも数値流体力学を用いた解析研究の報告が増えてきている¹⁻⁴⁾。

我々は嚥下運動中の流体の挙動の検討のため、当科嚥下専門外来の受診患者のCTおよび嚥下造影検査のデータを用いてコンピューターシミュレーションモデルを作成し、先行研究において流体の挙動を検討した⁵⁾。

嚥下障害患者では食塊の物性や姿勢の変化などに対する適応能力が低下している。そのため、安全に経口摂取可能な条件を嚥下造影検査や嚥下内視鏡検査を用いて検索するが、しばしば患者の易疲労性から十分な検索を繰り返してできない。コンピューターシミュレーションの利点は、疲労によるパフォーマンスの低下を考慮せずに様々な嚥下の条件を検討できることにある。実症例では嚥下運動や呼吸動作の関与もあり、完全に条件を同一にした検討はできないが、シミュレーションはより最適化された摂食条件を探る手段になりうると考えている。

今回、我々は先行研究において作成したコンピューターシミュレーションを用いて、嚥下運動を廃絶させた状態での流体の運動を観察した。なお、本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

対象と方法

2016年～2018年に東北大学病院耳鼻咽喉・頭頸

部外科嚥下外来を受診した患者の頸部CT、および嚥下造影検査の画像をもとに3次元コンピューターグラフィックスモデルを作成した。モデルは咽頭壁・舌・喉頭・軟口蓋の変形する可動部からなる。各部の運動と変形は嚥下造影検査と解剖学的知見に基づき再現した(図1)。

独自に作成したソフトウェアを使用し、計算に用いる流体を非ニュートン流体と仮定している。初期状態では、舌の後半に5.4 mLの液体を置いた。食塊以外の空間は空気(粘度 1.8×10^{-3} Pa·s)で満たされるものとした。液体の密度を $\rho = 1.0 \times 10^3$ kg/m³に固定しながら、食塊粘度を変えて粘度の影響を調べた。一辺 $\Delta x = 0.50$ mmの単位格子を用いて、格子ボルツマン法⁶⁾を用いて流体の運動を求めた。計算を高速化するためグラフィック処理ユニットを用いた⁷⁾。格子ボルツマン法は、空間に固定した格子と液体や液体が存在すると定義した格子の位置関係を単位時間ごとに求めていく方法である。

計算の時間刻みは $\Delta t = 0.010$ msとしている。各格子内の流体は格子内に液体が存在する割合(流体率)で表現され、その流体が存在する部分は速度情報を持っている。可視化にあたっては流体率0.5となる等値面をサーフィスレンダリングした。

これらは先行研究⁵⁾にて作成したモデルであり、さらに咽頭運動をなくした状態でのシミュレーションを行った。基礎となる嚥下運動は1周期4.7秒で構成される。2周期分連続嚥下に相当する時間の流体の挙動について観察した。

なお本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会で認可されている。(倫理申請番号: 2019-1-369)



図1 基礎となるコンピュータグラフィックスモデル



図2 各傾きのイメージ (左:後傾、中:直立、右:前傾)

結果 (図3 A/B)

1. 必ずしも誤嚥は生じなかった。

直立時、粘度 $\mu = 0.12 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ の時のみ喉頭侵入が起こった (図4)。この条件では、流路は喉頭蓋谷で左右に分かれ、被裂喉頭蓋襞外側後を通り、梨状窩で合流する。咽頭運動がないと、流路は左右に分かれず喉頭侵入がおきた。液体の粘度が低いと、流速はより速く、喉頭侵入を生じる傾向を認めた。

後屈姿勢では流路は咽頭後壁が中心となり、喉頭侵入は起きなかった。

2. 高粘度・前傾姿勢では口腔咽頭残留が増えた。

運動がないことによって能動的な食塊輸送がないことで咽頭残留が増えた。能動的な食塊輸送がないと、食塊の運動は自重による落下の影響が大きくなる。粘度が高いほど落下速度は小さくなり、咽頭残留が増加した。また、基礎となる嚥下運動のモデルでは低粘度では咽頭残留を認めなかったが⁵⁾、嚥下運動をなくすと、低粘度にもかかわらず咽頭残留を認めた。

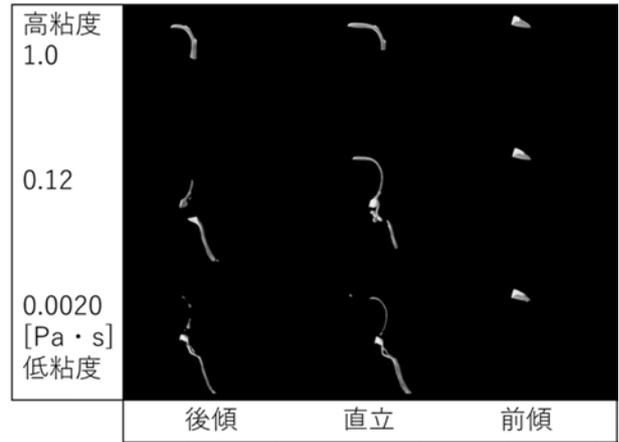


図3 A 嚥下運動後の咽頭残留・液体の側面像 (時刻 $t=4.7\text{s}$)

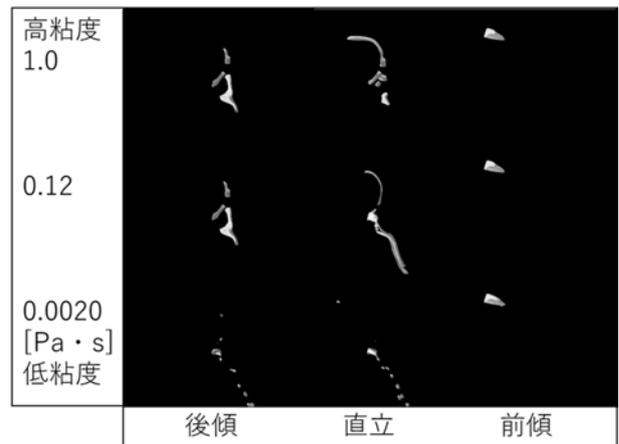


図3 B 嚥下運動後の咽頭残留・液体の側面像 (時刻 $t=9.4\text{s}$)

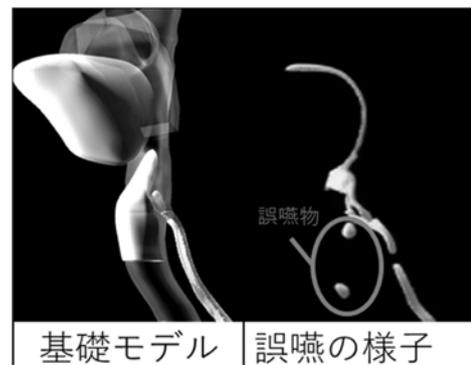


図4 誤嚥した条件 (直立、粘度 $\mu = 0.12 \text{ Pa}\cdot\text{s}$) における時刻 $t=2.2\text{s}$ の様子

考察

咽頭運動を止めた場合、能動的な食塊輸送がなくなることにより、咽頭残留が増加する。一方で、咽頭や喉頭の形状が保たれていれば必ずしも誤嚥は起きず嚥下が可能であった。嚥下と呼吸のタイミングに触れた研究⁸⁾も多く、吸気相嚥下の増加などの要因もあり誤嚥が生じやすくなっている可

能性がある。

本モデルでは、声門開大時の声門下の気圧は大気圧と等圧であると仮定しており、瞬間的な気流の変化や気圧変化を再現できてはいない。今後、呼吸による気流の変化も含めたシミュレーションを検討している。

嚥下造影検査などで摂食条件の最適化を図ることは、重症神経筋疾患であっても摂食を継続しQOLを維持するために重要であるが、現時点ではCTや嚥下造影検査などの画像データからモデル作成までを自動化する手段を持っておらず、実症例での検討のためには即時性にかける。画像データから患者データに合わせたシミュレーションのために、モデル作成の自動化の手段を模索中である。

文献

- 1) Kamiya T, Toyama Y, Michiwaki Y, et al: Development of a numerical simulator of human swallowing using a particle method (Part 2. Evaluation of the accuracy of a swallowing simulation using the 3D MPS method). Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2013; 2992-2995.
- 2) Kikuchi T, Michiwaki Y, Koshizuka S, et al: Numerical simulation of interaction between organs and food bolus during swallowing and aspiration. Comput Biol Med 2017; 80: 114-123.
- 3) Kikuchi T, Michiwaki Y, Kamiya T, et al: Human swallowing simulation based on videofluorography images using Hamiltonian MPS method. Computational Particle Mechanics 2015; 2: 247-260.
- 4) Sonomura M, Mizunuma H, Numamori T et al: Numerical simulation of the swallowing of liquid bolus. J Texture Stud 2011; 42: 203-211.
- 5) Ohta J, Ishida S, Kawase T, et al: A computational fluid dynamics simulation of liquid swallowing by impaired pharyngeal motion: bolus pathway and pharyngeal residue. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2019; 317: G784-G792.
- 6) Geier M: The cumulant lattice Boltzmann equation in three dimensions: Theory and validation Computers & Mathematics with Applications 2015; 70: 507-547.
- 7) Miki T, Wang X, Aoki T, et al: Patient-specific modelling of pulmonary airflow using GPU cluster for the application in medical practice. Comput Meth Biomech Biomed Eng 2012; 15: 771-778.
- 8) 高木 聡, 板倉潮人, 宮川哲夫: 慢性呼吸器疾患患者における呼吸と嚥下の調整に関する研究. 日本摂食嚥下リハビリテーション学会雑誌 2016; 20: 114-123.

Extracellular signal-regulated kinase 経路阻害による 気管狭窄マウスモデルの狭窄予防効果

木村朱里¹⁾、荒木幸仁²⁾、佐藤泰司³⁾、茂木沙知代¹⁾、
栗岡隆臣²⁾、塩谷彰浩²⁾、山下 拓¹⁾

1) 北里大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) 防衛医科大学校耳鼻咽喉科学講座

3) 防衛医科大学校生化学講座

はじめに

気管狭窄は、熱傷や長期挿管・外傷・レーザー後などの過剰な創傷治癒反応により、限られたスペースに余剰な肉芽形成、瘢痕化、線維化を生じることで起きる難治性の疾患であり QOL を著しく損なう¹⁻³⁾。細胞外シグナル調節キナーゼ (Extracellular signal-regulated kinase: ERK) は、遺伝子発現の調節・分裂などに関与する細胞内シグナルであるが、近年創傷治癒への関与も示唆されている⁴⁾。過剰な瘢痕形成により生じる気管狭窄に ERK が関与し、ERK 経路の阻害が治療標的となり得ると考えた。今回、マウスにおける気管狭窄モデルの作成を行い、ERK 経路阻害による狭窄予防の効果を検討することを目的として研究を行った。

対象と方法

1. 気管狭窄モデルの作成

C57BL/6 マウスを使用し、以下の 3 群に分けて検討を行った。

① Control 群：無処置

② Fake Surgery 群：気管切開（第 4 - 5 気管輪にて開窓）のみ施行

③ 焼灼群：気管切開後、電気メスを気管孔より挿入し第 3 - 4 気管上方前壁を焼灼

Fake Surgery 群と焼灼群は気管孔を開存のままとし、1 週間後に 3 群とも第 1 - 2 気管を採取し横断面の組織学的評価を行った。

狭窄率は、 $\{1 - (\text{気管内腔の面積} / \text{気管軟骨で$

$\text{囲われた面積})\} \times 100 (\%)$ として測定した。

2. 気管内リン酸化 ERK 発現の局在

方法 1 で作成したモデルを使用し、以下の 2 群に分けて実験を行った。

① Control 群：無処置気管の第 1 - 2 気管を摘出し横断面の組織学的評価を行った。

② 焼灼群：気管焼灼 5 分後に第 1 - 2 気管を摘出し横断面の組織学的評価を行った。

両群ともリン酸化 ERK (p-ERK) 1/2 抗体を用いて免疫組織学的評価を行った。さらに基底細胞抗体である p63 抗体を用いて p-ERK1/2 抗体との蛍光二重染色を行った。

3. 気管内リン酸化 ERK 発現の経時変化

方法 1 で作成したモデルを使用し、以下の 2 群に分けて実験を行った。

① Control 群：無処置気管の第 1 - 2 気管を摘出し Western Blot (WB) を行い ERK1/2, p-ERK1/2 を定量した。

② 焼灼群：気管焼灼 5, 30, 90 分後に第 1 - 2 気管を摘出し Western Blot (WB) を行い ERK1/2, p-ERK 1/2 を定量した。

また、ERK リン酸化の指標として p-ERK1/ERK1, p-ERK2/ERK2 を計測した。

4. MEK 阻害剤投与によるリン酸化 ERK の経時変化

方法1で作成したモデルを使用し、以下の2群に分けて実験を行った。

①MEK阻害剤投与群：気管焼灼30分前にMEK阻害剤を腹腔内投与

②非投与群：気管焼灼30分前にDMSOを腹腔内投与両群において焼灼5, 30, 90分後の気管を採取しWBを行い、方法3同様ERK1/2, p-ERK1/2を定量した。

またp-ERK1/2抗体を用いてControl、焼灼5分後の免疫組織学的評価を行った。

5. MEK阻害剤投与後の気管狭窄率

方法1で作成したモデルを使用し、以下の3群に分けて実験を行った。

①単回治療群：MEK阻害剤を焼灼30分前に腹腔内投与

②連日治療群：MEK阻害剤を焼灼30分前と24, 48, 72, 96時間後に腹腔内投与

③無治療群：DMSOを焼灼30分前と24, 48, 72, 96時間後に腹腔内投与

各群とも焼灼1週間後に気管摘出し、狭窄率を比較した。

なお、統計解析にはKruskal-Wallis検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

1. 焼灼群は、HE染色にて粘膜下組織の肥厚により著明な狭窄を認めた。MT染色にて粘膜下組織の膠原組織の増加、コラーゲンの沈着を認めた。各群の狭窄率中央値はcontrol群：10.7%、Fake Surgery群：13.5%、焼灼群：48.2%であった。焼灼群の狭窄率はControl群と比較して有意に増加していた($p = 0.007$)。

2. Control群、焼灼群ともにリン酸化ERKは気管粘膜上皮基底細胞に認めていた。

3. 焼灼5分後のp-ERK1/ERK1はControlと比較して有意に上昇し($p = 0.045$)、90分後に有意に低下した($p = 0.023$)。p-ERK2/ERK2は、Control群と比較して焼灼5分後に有意に上昇した($p = 0.018$)。

4. Western blot (WB)にてMEK阻害剤投与群では非投与群と比較し、5, 30, 90分後にp-ERK1/2発現の低下を認めた。免疫組織学的評価にてMEK阻害剤投与群でp-ERK1/2発現の低下を認めた。

5. 各群の狭窄率は、無治療群：51.8%、単回治療群：43.0%、連日治療群：34.0%であった。単回治療群と無治療群では有意差を認めなかったが($p = 0.424$)、連日治療群は無治療群と比較して有意に低下した($p = 0.024$)。

考察

本研究より気管熱傷後、炎症期初期からERKの活性化が生じていると考えられた。MEK阻害剤は炎症期初期のみではなく増殖期にかけて持続的に投与することで、気管狭窄が抑制された。このことから、創傷後長期間にわたってERKが活性化し続けていること、また気管狭窄は増殖期に起きていると考えられた。気管狭窄は、線維芽細胞の過剰な増殖によりコラーゲン沈着や細胞外マトリックスが過剰に生ずることによる⁵⁻⁷⁾。MEK阻害剤連日投与により狭窄が抑制されたことから、ERKの過剰な活性化が狭窄の主たる原因であり、増殖期にERKが主として線維芽細胞で活性化していることが推測される。本研究ではMEK阻害剤の全身投与を行なったが、臨床的な副作用の点を考慮すれば、将来的にDrug Delivery Systemなどによる安全な投与の確立も検討される。

まとめ

過剰な癒痕形成により生じる気管狭窄にERKリン酸化が関与していると考えられた。熱傷後早期にERKのリン酸化を一定期間持続的に阻害することで気管狭窄を予防した。臨床での難治性気管狭窄に対する新規治療への可能性が示唆された。

文献

- 1) Lund T, Goodwin CW, McManus WF, et al: Upper airway sequelae in burn patients requiring endotracheal intubation or tracheostomy. Ann Surg 1985; 201: 374-382.
- 2) Jones WG, Madden M, Finkelstein J, et al: Tracheostomies in burn patients. Ann Surg 1989;

- 209: 471-474.
- 3) Yang JY, Yang WG, Chang LY, et al: Symptomatic tracheal stenosis in burns. *Burns* 1999; 25: 72-80.
 - 4) Satoh Y, Saitoh D, Takeuchi A, et al: ERK2 dependent signaling contributes to wound healing after a partial-thickness burn. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381: 118-122.
 - 5) Yin LX, Motz KM, Samad I, et al: Fibroblasts in hypoxic conditions mimic laryngotracheal stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 156: 886-892.
 - 6) Ma G, Samad I, Motz K, et al: Metabolic variations in normal and fibrotic human laryngotracheal-derived fibroblasts: A Warburg-like effect. *Laryngoscope* 2017; 127: E107-E113.
 - 7) Lina I, Tsai HW, Ding D, et al: Characterization of Fibroblasts in Iatrogenic Laryngotracheal Stenosis and Type II Diabetes Mellitus. *Laryngoscope*. 2021; 131: 1570-1577.

マキチエは、 病院で補聴器相談を するために 生まれた会社です。

弊社は皆様のご支援を賜り、今年で設立45年
創業にいたしますと77年を迎えることができました。

直営店は全国に34店舗。
すべて「認定補聴器専門店」*として営業しており、
販売スタッフは全員が認定補聴器技能者
もしくは資格取得に向けて講習を受けている者になります。

「補聴器の適応判断は医師にしかできない」という信念のもと
医療の現場で耳鼻咽喉科医との連携を一番に考えて参りました。
聞き取りの改善こそが
医療器械を扱うマキチエに課せられた使命です。

*新規開店の天王寺店は認定取得へ向けて準備を進めております。



〒103-0027 東京都中央区日本橋3-2-3
<https://makichie.co.jp/>



補聴器に関することなら
おまかせください

メドエルオーディオプロセッサ SONNET2



コネクティビティとより自然なきこえを追及した
次世代のオーディオプロセッサ



アダプティブ インテリジェンス (AI)

5つの環境*に合わせて自動調整するシーン分類システムを採用。いつでも聴取環境に合ったきこえをお届けします。

* 会話、雑音下の会話、雑音下、音楽、静寂下



衝撃音抑制

強風でドアが勢いよく閉まる。うっかり床に落としたお皿が割れる。衝撃音抑制機能が突然の強音を抑えます。



背景雑音抑制

換気扇のファンの音、空調の音など常に聞こえ続ける音を抑えます。

3つのワイヤレス接続で
どのような環境でもできるだけ
自然なきこえをお届けします



FineTuner Echo

ファインチューナーエコー

見やすい電子ペーパーディスプレイで
双方向通信が可能なコンパクトリモコン

- 両耳装用でも使用可能
- コイルチェック機能

AudioKey アプリ

iOS、Android OS 搭載のスマートフォンで使用可能

音量調整や使用状況の確認、
複数の装着者の管理などが可能な便利アプリ

- リモコン機能
- プロセッサを探す
- 保護者見守り機能



AudioLink

接続機器

AudioLink (接続機器) で
オーディオストリーミングが楽しめます。

- Bluetooth ストリーミング
- リモートマイク機能
- ダイレクトオーディオインプット

選任製造販売

MED^oEL

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/>

メドエルジャパン カスタマーサポートダイヤル

さーよいみみ
0120-30-4133

e-mail info@mlj-direct.com

FAX 03-5283-7694

受付時間：平日午前9時～午後5時
(土日祝日、年末年始は休業いたします)

部品購入専用WEBサイト メドエルダイレクト

<http://mlj-direct.com/>

健康社会に奉仕する



● 医療機器・理化学機器・総合商社
株式会社 **いわしや**
<http://www.iwasiya.co.jp>

本社/〒017-0885 秋田県大館市豊町9番46号 TEL 0186-49-1188 FAX 0186-42-5796 秋田支店/〒010-0003 秋田市東通4丁目5番36号 TEL 018-835-9558 FAX 018-835-9562

信頼の対応力。

医療現場の真剣なまなごしをサポート



株式
会社

信頼届けて半世紀

秋田医科器械店

●本社/秋田市仁井田字中谷地130-2 〒010-1423 Tel.018-839-3551・Fax.018-839-3546
●横手営業所/横手市赤坂字大道向2-4 〒013-0064 Tel.0182-32-8311・Fax.0182-32-8313
●能代営業所/能代市落合字釜谷地189 〒016-0014 Tel.0185-52-0024・Fax.0185-54-7319



hvc
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いと思います。
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。

Kyorin



持続性選択 H₁ 受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤
処方箋医薬品[※]
デスロラタジン錠 薬価基準収載

デザレックス[®]錠 5mg

Desalex[®] Tablets 5mg

注) 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
(文献請求先及び問い合わせ先: 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
(文献請求先及び問い合わせ先: 医薬品情報サービス室)

製造販売元

オルガノン株式会社

東京都港区南青山1-24-3

作成年月: 2021.6



代謝賦活・抗めまい剤

薬価基準収載

アデホス^{コーワ} 顆粒 10%

ADETPHOS^{KOWA} GRANULES 10%

アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物腸溶性顆粒



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)
興和株式会社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14



アレルギー性結膜炎治療剤

ゼペリン[®]点眼液 0.1%

〈アシタザノラスト水和物〉製剤 薬価基準収載



販売元(文献請求先及び問い合わせ先)
興和株式会社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14



製造販売元
わかもと製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町二丁目2番2号

効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意については添付文書をご参照ください。

2022年2月作成



ヒト型抗ヒトIL-4/13受容体モノクローナル抗体 薬価基準収載

デュピクセント[®] 皮下注 ペン 300mg シリンジ

DUPIXENT[®] デュピルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、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・効果、用法・用量、警告・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。

SANOFI GENZYME

製造販売: サノフィ株式会社

〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

DUPIXENT[®]
(dupilumab)

MAT-JP-2007134-1.0-11-2020



アレルギー性疾患治療剤

薬価基準収載

ルパフィン錠 10mg

RUPAFIN Tablets 10mg (ルパタジンフマル酸塩錠)

処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

※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: 0120-753-280 (くすり相談センター)
販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-268-571



製造販売元
帝國製薬株式会社
香川県東かがわ市三本松567番地

2020年2月作成

健康にアイデアを

meiji



新発売

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 OD錠 20mg

Bilanoa. OD tablets ビラスチン口腔内崩壊錠

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

販売元
Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16
<https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/>



製造販売元
大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

提携先 FAES FARMA スペイン

2021年12月作成

令和4年5月

発行

〒573-1010 大阪府枚方市新町二丁目五番一号

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