

綜 説

メニエール病の免疫傷害病因

富山 俊一

日本医科大学付属多摩永山病院耳鼻咽喉科

Immuno-pathogenesis in Meniere's Disease

Shunichi Tomiyama

Department of Otorhinolaryngology, Tama-Nagayama Hospital, Nippon Medical School

Abstract

Since the report of Duke in which an allergic etiology was considered to be the cause of Meniere's disease, the hypothesis that a certain type of Meniere's disease is generated through immuno-pathological mechanisms has been advocated for 70 years. During this period, another entity of immune-mediated inner ear disorders, *i.e.*, autoimmune inner ear disease was introduced. Fundamental immunological phenomena of the inner ear have been rapidly elucidated since 1980. The endolymphatic sac is the only site which contains immuno-competent cells within the inner ear. The inner ear is capable of mounting active immune responses when appropriately stimulated and the endolymphatic sac plays an integral function for inner ear immune response. Actually, many reports have been published that link immunity and Meniere's disease with a variety of proposed immune-related etiologies from autoimmunity to non-autoimmunity. It is suggested that immune injury to the endolymphatic sac plays an important role in the pathogenesis of Meniere's disease. These functional and morphological circumstances strongly suggest that an immunological etiology of Meniere's disease is not theoretically unfounded. (J Nippon Med Sch 2003; 70: 212-218)

Key words: Meniere's disease, inner ear immunity, immuno-histopathology, endolymphatic sac, immune complex, autoantibody, virus, animal model

はじめに

1861年のMeniereの症例報告後、耳鳴・難聴などの聴覚障害を伴った発作性のめまいをメニエール病と呼ぶようになった。病因として、ウイルス感染、循環障害、ストレス障害、形態異常、免疫傷害などが検討されてきたが、未だ解決していない。その中で免疫傷害病因は臨床と基礎の両面から、その証拠が集積してきている。元来、内耳は迷路血管閉門により内耳の内的環境が保持されており、免疫現象の及ばない部位と

思われてきた。しかし近年、多くの重要な内耳免疫現象が報告され、内耳での免疫傷害発生の素地が明らかになった。メニエール病の病理特徴は内リンパ水腫病変^{1,2}と内リンパ囊組織変性²である。内リンパ囊の周囲結合織の線維化、血流障害、上皮細胞変性所見などから、内リンパ囊機能障害とメニエール病との関連が疑われた。その後、剖検標本や難治症例で手術摘出した内リンパ囊組織³の免疫学的検討では、免疫グロブリン局在が対照例に比して有意に多いことや、内リンパ囊へのリンパ球集簇などの所見が判明し、免疫組織傷害による内リンパ囊機能の障害が示唆された。しかし、

Correspondence to Shunichi Tomiyama, Department of Otorhinolaryngology, Tama-Nagayama Hospital, Nippon Medical School, 1-7-1 Nagayama, Tama-shi, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: tomii@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

これらの組織変性はメニエール病末期での病態であり、メニエール病の初期や活動期の病態ではない。最近、めまい発作活動期にある症例の内リンパ管および内リンパ嚢に活性化したリンパ球の浸潤集積や上皮細胞の変性の発生が明らかになった⁴。従って、内リンパ嚢免疫傷害病態の解析がメニエール病の発症機序解明の重要な鍵となると思われる。1980年代以後、内耳免疫機構の基礎的研究が進展し、メニエール病の免疫傷害説をさらに支持している。正常内耳では、唯一内リンパ嚢にのみ免疫担当細胞を備え、内リンパ嚢が内耳の免疫監視機構を担う⁵。正常内耳リンパ液は血清の 10^{-3} 程度の免疫グロブリンを含有する。正常動物の蝸牛・前庭組織には免疫グロブリンの局在を見ないが、内リンパ嚢組織には僅かに局在する。そして内リンパ嚢の存在下で内耳局所での抗原特異的抗体の産生機構^{6,7}、内耳外部血管からの内耳への炎症細胞浸潤供給機構⁸や、さらには内リンパ嚢局所での抗原特異的なリンパ球の分裂増殖⁹など多くの知見が集積している。こうしたことから内リンパ嚢は内耳免疫反応における輸入脚と輸出脚の双方を担う重要な器官と言える。これらの基礎的研究は内耳での様々な免疫傷害疾患の発生を強く支持する。メニエール病における自己および非自己免疫傷害病因について多数の報告は、様々な内耳免疫傷害疾患の一疾患としてのメニエール病を示唆する。すでに1980年代初めには、原因不明の両側性進行性感音難聴で免疫抑制剤治療に反応する症例を内耳自己免疫病¹⁰として新たな内耳疾患として提唱されている。この総説では、メニエール病に関する最近の免疫学的な知見について述べる。

メニエール病における臨床免疫学検査

1. **免疫グロブリン**：患者血清中の免疫グロブリンIgG, IgM, IgAの異常値に関する多数の文献はあるが、診断学的パラメーターとなるまでには至っていない。難治症例の治療手術時に採取した内リンパ嚢組織には対照組織に比べてIgG, IgA, IgMが著しく局在する³。さらにまた前庭神経節の血管壁や神経組織へのIgG局在も有意に多いことが知られている。アレルギー仮説もあるが、血清IgEの有意な増加はない。内耳病態を直接反映するとは言い得ないが、症例の脳脊髄液検査ではIgGや蛋白量は著しく高値であったと報告されている⁹。内耳生検試料が入手できない現在、脳脊髄液の検索は内耳免疫現象解明の糸口となる可能性がある。

2. **血清免疫複合体と補体**：循環血液中の免疫複合

体価と補体価は対照に比べて有意に上昇している。また発作期は非発作期（間歇期）に比較してより高値である¹¹。免疫組織化学的にもC3やC1qの局在が、症例の膜迷路組織の基底膜、上皮組織、前庭神経節、内リンパ嚢組織に観察されている¹²。免疫複合体の内耳局在は内耳での自己免疫反応や異物抗原である病原微生物、異物蛋白、薬剤などに対する免疫反応により血管性障害を起こすことが推察される。特に血管系血管への免疫複合体の局在と突発難聴や進行性感音難聴の発症との関連が推察される。また内リンパ嚢への免疫複合体局在は慢性的な内リンパ嚢の内耳リンパ液再吸収機能を障害し、結果的に内リンパ水腫を引き起こすとも推察される。しかしながら、全身的な免疫複合体疾患、たとえばSLE症例でメニエール病を併発する症例は稀である。

3. **リンパ球サブセット**：症例の抹消血リンパ球のサブセット分析において、T4, T8の異常な分布や異常なT4/T8比率変化は報告されていない。

4. **臓器非特異的自己抗体**：自己免疫傷害もメニエール病発症の重要な病因候補である。

症例の臓器非特異的血清自己抗体の検出率は、50~70%と高い^{9,11,13}。抗核抗体は症例の約25%に検出される。その他にラミニン、甲状腺マイクロゾーム、サルコレンマ、内網様体、平滑筋などの自己抗体も検出されている。しかし、上位3つの抗体はしばしば感染性疾患の慢性炎症でも検出されることから、持続する感染症要因が内耳局所で自己免疫傷害を誘発することも推察される。難治症例の前庭神経節に抗平滑筋、抗血管内皮細胞、抗核抗体の局在が報告されている。この結果は自己免疫病態の基本となる免疫複合体の介在する微小動脈炎がメニエール病の有力な要因であることを示唆する。実際、臓器非特異的自己抗体陽性症例は陰性症例に比し、病態がより進行しやすいことから、臓器非特異的自己抗体検査は予後の判定に有用であろう。C3H/lpr, MRL/lpr, NZB/kl マウスなどの自然発生全身性自己免疫疾患動物^{14,15}では、加齢とともに感音難聴が進行する。その病態として血管系血管の組織変性と、老齢マウスでの変性した血管系血管へ免疫グロブリンIgG, IgMの局在が知られている。ただし、血管壁に沈着するIgGの臓器特異性や組織傷害性については未解決である^{16,17}。

5. **メニエール病動物モデルの研究**：生理学的解剖学的特性の故に内耳生検ができず、詳細な病態分析は今日も困難である。この難点を解明する一手段としてメニエール病動物モデルの開発が1960年代から行われてきた。病理学的に内リンパ嚢機能障害が疑われる

ことから、1965年に手術的に内リンパ嚢機能を廃絶させた内リンパ水腫モデルが考案され、今日も汎用されている¹⁸。しかし、このモデルは感音難聴やめまい発作を欠落し、メニエール病発作活動期モデルとはならない。1980年代に入って、内耳免疫機構の基礎的研究が飛躍的に進展した。その結果、内耳局所への抗原刺激に対する抗原特異的な抗体産生能^{6,19}があり、その内耳免疫反応において、内リンパ嚢の中核的な機能⁷が明らかになった。一方、内耳免疫傷害によるメニエール病モデル研究も進展をみた。Tomiyama等は内リンパ嚢局所への直接抗原刺激で内耳免疫反応を惹起させ、刺激性自発眼振から麻痺性自発眼振の出現、歩行偏奇、温度眼振抑制、変動する聴力障害、そして内リンパ水腫形成を呈し、極めてメニエール病症候に類似しためまい発作の誘導を初めて可能にした²⁰⁻²³。これらの内耳障害と内耳免疫反応（内リンパ液抗原特異的な抗体価）とは良く相関する。この免疫傷害過程には抗体、補体、マクロファージ、多核球の関与するIII型免疫反応^{24,25}以外に最近、一酸化窒素などフリーラジカル²⁶、アポトーシス²⁷による内耳感覚細胞の変性も明らかになった。このモデルでの内リンパ嚢局所の免疫反応による内耳機能形態変化は、後日臨床的にも発作活動期症例の内リンパ嚢病理所見⁴と類似しており、内リンパ嚢免疫組織傷害病因を強く支持している。

発症起因に疑わしい抗原

1. Virus: 原因不明のメニエール病の進展にウイルス感染の関与、潜伏ウイルスの再活性化とめまい発作との関連が検討されている。

1) 形態学的研究: メニエール病でのウイルスの内耳感染を証明するためには、内耳リンパ液や内耳組織からウイルス抗原の分離同定や核酸からウイルス同定を行う必要がある。前庭神経節や蝸牛神経に感染したムンプス・ウイルスを免疫組織学に検出した報告はあるが、培養組織でのメニエール病に特異的なウイルスの分離同定の結論は出ていない。電子顕微鏡的にも内リンパ嚢や前庭神経節にウイルス類似粒子が観察されているが、さらにPCR-in situ hybridizationにて確定する必要がある。メニエール病症例で手術摘出した内リンパ嚢をこの分子生物学的手法で検索した結果、10例中2例に単純ヘルペスのDNAが検出された²⁸。サイトメガロウイルスやアデノウイルス12は陰性であった。メニエール病症例の内リンパ嚢にわずかに観察されたウイルスDNAが発病の原因であるとの結論

はいまだ出ないが、メニエール病のウイルス病因を十分疑わせる事実ではある。

2) 血清学的ウイルス検査: ウイルスがメニエール病発症の原因であれば、ウイルス検出の血清抗体検査に期待が持てる。メニエール病症例の血清ウイルス抗体検索結果については、多数のウイルス抗体が検出されている^{29,30}。なかでもI型単純ヘルペス、帯状疱疹、ルペラ、サイトメガロウイルスに対する血清抗体がしばしば検出される。IgG, IgM, IgAの抗体価では、IgA値が最も上昇する。最近の研究ではHSV-1, HSV-2, Epstein-Barrやサイトメガロウイルスなどのヘルペスファミリーに対するIgE抗体がメニエール病症例で検出されている³¹。この事実は潜伏性ウイルス特異的なIgE介在性の炎症反応によるメニエール病の発症や進展への関与を示唆する。また感音難聴やめまい症例に対する免疫抑制剤治療効果と人parvovirus B19血清抗体価の変動との相関性が報告され、parvovirus B19のメニエール病病態進展との関連性を示唆する。現時点では、ある種ウイルスの高率な感染、免疫複合体上昇がメニエール病の特徴でもあり、今後、ウイルス抗体価と臨床症状との関係をより明確に解析する必要がある。

3) 動物研究: ウイルス病因か否かは、実験動物でウイルス感染によりメニエール病に類似した臨床的病理学的所見の誘導が最終的な手段となる。しかし、未だ実験動物での成功例の報告はない。ハムスター新生児の迷路の内リンパ腔や外リンパ腔に様々なウイルスを感染させると、選択的な内耳組織傷害が発生する。インフルエンザウイルスは蝸牛外リンパ腔の間葉組織細胞のみに、またムンプスウイルスは主に内リンパ領域に、単純ヘルペスウイルスは主に蝸牛感覚細胞に、麻疹、種痘ウイルスでは内外リンパ腔領域に感染する。

2. 食物と吸入抗原: 1923年、Dukeが食物摂取誘発による眩暈発作症例を最初に報告し、メニエール病の食物アレルギー病因を提唱した³²。その後も食物過敏性を制御することによって症状改善できると報告された。しかし内耳でのIgEによる免疫傷害を証明するには至っていない。抗原を顔面神経管から注入刺激したI型免疫反応によって難聴、内リンパ水腫を随伴する眩暈発作が誘導されたとの報告がある³³。しかし、患者血清IgEレベルの上昇はなく、IgEの介在する即時型免疫反応は否定的である。むしろ、食物抗原に対して補体の関与を伴うIII型免疫反応の介在が疑われる。最近、抗ヘルペスウイルスIgE血清抗体の高値がメニエール病症例で報告されている³¹。IgE介在性

免疫内耳傷害の機序病態の解明がさらに望まれる。

3. II型コラーゲン: II型コラーゲンは無血管組織に存在する細胞外構成蛋白の主要な成分である。主に軟骨, 硝子体, 椎間板, 内耳などに分布する。内耳においては内リンパ管の上皮下組織と骨迷路, 球形囊, 卵形囊, 膨大部稜の軟骨層に広く分布する。そのため, II型コラーゲンが内耳自己免疫疾患の標的抗原ではないかと注目されている。メニエール病症例での血清抗II型コラーゲン抗体価はラジオイムノアッセイ法測定で, 著しい高値を呈した³⁴。その後, エライザ法で再検索されたが, 結果は一定していない。当然, 病態の進展と抗体価との関係を明確にする必要がある。しかしながら, 原因不明の両側性進行性感音難聴 (IBPSNHL) 症例での血清抗II型コラーゲン抗体価はメニエール病, 耳硬化症, 対照症例に比べて高値であるとの報告もあり, IBPSNHL 症例ではII型コラーゲンは重要な要因であると思われるが, まだ確定していない。またメニエール病でのI型, IV型, V型コラーゲンに対する血清抗体価も有意に上昇しない。またこれらI型, II型, III型, IV型, V型コラーゲンに対するリンパ球芽球様反応も陽性ではない。従って, 現時点ではコラーゲンがメニエール病あるいはIBPSNHLの確実な病因抗原とするには証拠不十分である。動物実験では, II型コラーゲンに対する内耳での自己免疫現象が抗原感作や血清や感作リンパ球の養子免疫で発生することが報告された。その組織変性は外耳道や骨迷路海綿化, ラセン神経節変性, 蝸牛神経, コルチ器, 血管条の血管炎, 内リンパ水腫, 内リンパ管上皮萎縮, 感音難聴, 前庭神経異常である^{35,36}。しかしながら, これらの現象を再確認した報告はない。

4. 内耳組織: メニエール病症例の約1割はデキサメソゾン治療が有効であることから, 自己免疫病因が考えられている³⁷。ステロイド禁忌の症例では血漿搬出治療法が有効であるとする報告もある。

1) 細胞性自己免疫反応検査: リンパ球幼若化現象検査 (LTT) は遊走阻止検査 (MIT) よりも特異的に反応し, 信頼性があるため, 多用された。Hughesらはメニエール病や内耳自己免疫疾患症例の47例中27例に陽性反応を見た。だが, 他の施設での結果は陰性もしくは弱い反応しか得られなかった。LTT検査は急性期以外や, 免疫抑制剤治療後では陰性になりやすい。最近, 彼らは, western blot法による検査でメニエール病や内耳自己免疫疾患症例での68 kDa陽性バンドが信頼できる指標となると推奨しているが, 免疫内耳傷害病態を左右する重要な役割をTリンパ球が担っており, 自己反応性Tリンパ球の同定は重

要な課題である。

2) 液性免疫検査

免疫組織検査: メニエール病患者血清抗体の内耳組織局在性が当初, 人内耳組織に対して蛍光抗体法で検出された³⁸。血管条, ライスネル膜, 神経組織, 暗細胞領域, 半月状板, 内リンパ囊, 神経節細胞が陽性反応を呈した。その反応性はメニエール病症例血清では25~100%であるが, 対照症例では全て陰性であった。しかし, 人内耳組織の抗原性保持に問題があり, 非特異的な反応を反映した結果であることを否定できない。そこで, 人内耳組織に変わり, 新鮮な実験動物内耳組織を用いての免疫組織化学的検索がなされた。チンチラでの凍結内耳組織での結果では, メニエール病患者血清IgGの反応性は対照症例に比べ有意に高率であると報告された。その反応性は神経組織, 核, 蓋膜, 基板, 血管条辺縁細胞膜に観察された。しかし, IgMに対する反応性には有意差はなかった。また他種動物の研究結果でのIgG陽性部位としてラセン靭帯, 蝸牛感覚有毛細胞, 指節細胞, ラセン板縁, 外ラセン溝, 根細胞, 前庭感覚細胞, 蓋膜上皮下などが挙げられる。これらの検査結果での反応陽性率は16%~82%で対照患者血清では0%~27%であった。いずれもIgGの反応性はIgA, IgMに比べ強かった。これらの結果は人と動物との内耳組織抗原性の共通性を示唆するものであった。最近の遺伝子研究^{39,40,41}で, 哺乳類での内耳遺伝子は86~96%まで共通であることが判明し, 異種動物での内耳構成蛋白の共通性を支持する結果が得られている。勿論, 非特異的な陽性反応を完全には消去できないではいるが, 重要な検査項目である。依然として, 予後や治療価値のある内耳抗体の正体は解明されていないので, 今後の研究成果が待たれる。

western blot検査: 同法での最初の報告者であるHarrisらは, 牛内耳組織を抗原に用い, IBPSNHLの血清と反応する68 kDa抗原が内耳抗体の指標になるとした⁴²。その後, 牛内耳, 人内耳, モルモット内耳蛋白抗原などで検索され, メニエール病やIBPSNHL症例で有意に反応する蛋白分子サイズが報告された。メニエール病症例での個々の反応率は牛内耳68 kDaに30~86%, 人内耳68 kDaに52%, 30 kDaに50%, モルモット内耳30 kDaでは46%が陽性で, 一方, 対照症例血清では2%~5%の陽性率であった。IBPSNHL症例でも68 kDaの陽性率が対照群に比べ有意に高く, その陽性率はメニエール病症例よりも高かった。68 kDa以外の抗原33-35 kDa, 40-42 kDaにも陽性反応が見られるが, 現在のところ68 kDaが

内耳自己抗原として注目されている。しかし、この 68 kDa 陽性抗体がどのような蛋白で、果たして疾患の予後に関与しているのか、今後さらなる検討が必要である。最近、坑熱ショック蛋白 70 (HSP 70) 抗体がメニエール病症例の 47% に陽性で、さらに両側性メニエール病症例では 58.8% とさらに高率の陽性となることから、68 kDa 内耳抗原と HSP 70 との類似性が注目され、その詳細が検討されている⁴³。このように患者血清には種々のサイズの内耳抗原と反応するため、どの抗原が診断、および治療に重要なのかを決定させる必要がある。最もこれらの陽性抗原が原因抗原ではなく、内耳傷害の結果、発現した抗原である可能性もあり得る。精製標準化された内耳抗原を用いた western blot 検査法によって、検査結果を正しく診断できるようにする必要がある。一方、内耳抗原の SDS 処理にて II 型コラーゲンの抗原性が変化するため、メニエール病患者血清の western blot 法では抗 II 型コラーゲン抗体は検出されない。

自己免疫性迷路炎モデル動物：内耳に限局する自己免疫傷害動物の自然発生がないため、同種あるいは異種動物の内耳組織を抗原として用いたモデル作成が 1960 年代から始まった^{44,45}。内耳粗抗原の皮下感作を数回行うことによって、難聴、内リンパ水腫、血管条変性、コルチ器変性、ラセン神経節変性などの機能的組織的障害発生の誘導が可能であることが報告された。また内耳抗原を単回感作した動物では、リンパ球系細胞の内耳浸潤誘導が示された。細胞性および液性免疫自己免疫性迷路炎が内耳抗原感作で誘導されることが明らかにされた。しかし、いずれの研究でも使用された実験動物がモルモットであったため、その障害部位が一定せず、再現性も低く、さらに詳細な免疫学的解析ができない問題を残していた。Tomiyama^{46,47,48}等は実験動物に近交系マウスを用い、牛内耳 SDS 可溶性蛋白分画を抗原と用いて、単回感作で Th1 リンパ球を介在細胞とする細胞性自己免疫性迷路炎を、さらに数回感作することによって内耳抗体産生を伴う液性自己免疫性迷路炎を誘導させ、再現性 100% と詳細な免疫学的解析可能なモデルを開発した。モデル開発には内耳特異的な抗原の精製がなりよりも重要である。現在、内耳リンパ液を材料とした内耳特異的蛋白の遺伝子解析、血清自己抗体異常からの内耳抗体分析と蛋白構造の遺伝子レベルでの解析、内耳膜迷路粗抗原からの分離精製など様々な方法で内耳特異的抗原同定の研究が進行中である。交感性迷路炎は一側内耳障害後に発症する対側内耳障害であるが、自己免疫性疾患と考えられている。このモデル作成に一側内耳に

異物抗原 (KLH) にて免疫反応を惹起させ、対側内耳の障害が誘導されること、また感作リンパ球受動感作で内耳障害が発症することが報告されている⁴⁹。現在の自己免疫性迷路炎モデルでは迷路炎の誘導は可能だが、メニエール病に見られるめまい発作、変動する感音難聴などの臨床特徴に欠けているため、メニエール病のモデルとしての自己免疫性病因の確立には至っていない。

まとめ

近年の内耳免疫機構の研究成果は内耳免疫傷害疾患の発症を予測させる。メニエール病発症に関する臨床および基礎免疫学的知見が集積しており、メニエール病症例の一部には免疫傷害が発症起因となることを強く示唆する。今後の研究進展によっては、原因錯綜するメニエール病から内耳免疫傷害性疾患を分離独立させることが可能となろう。

文献

1. 山川強四郎：メニエール病症候ヲ呈セシ患者の聴器。日耳鼻 1938; 44: 2310-2312.
2. Hallpike CS, Cairns H: Observations on the pathology of Meniere's syndrome. J Laryngol Otol 1938; 53: 625-655.
3. Dornhoffer JL, Waner M, Arenberg IK, Montague D: Immunoperoxidase study of the endolymphatic sac in Meniere's disease. Laryngoscope 1993; 103: 1027-1034.
4. Rask-Andersen H, Danckwardt-Lilliestrom N, Friberg U, Kinnefors A: Lymphocyte-induced autoaggressive cytotoxicity in the endolymphatic sac in active Meniere's disease: a TEM histopathological investigation. "Immunobiology in Otorhinolaryngology. Progress of a decade" Mogi G, Veldman JE, Kawauchi H, eds. 1994; pp 343-350. Kugler, Amsterdam and New York.
5. Rask-Andersen H, Stahle J: Immunodefence of the inner ear? Acta Otolaryngol (Stockh) 1980; 89: 283-294.
6. Harris JP: Immunology of the inner ear: Response of the inner ear to antigen challenge. Otolaryngol/Head Neck Surg 1990; 91: 17-23.
7. Tomiyama S, Harris JP: The endolymphatic sac: its importance in the inner ear immune responses. Laryngoscope 1986; 96: 685-691.
8. Pawankar R, Tomiyama S, Jinnouchi K, Ikezono T, Nonaka M, Yagi T: Intercellular adhesion molecule-1 expression in the inner ear of rats following secondary immune response in the endolymphatic sac. Acta Otolaryngol (Stockh) 1998; suppl 539: 5-14.
9. Elies W, Plester D: Sensorineural hearing loss and immunity. "Immunobiology, Autoimmunity and Transplantation in Otorhinolaryngology" Veldman JE, McCabe BF, Huizing EH, Migind N, eds. 1985, pp

- 111-117. Kugler, Amsterdam and Berkeley.
10. McCabe BF: Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88: 585-589.
 11. Brooks GB: Circulating immune complexes in Meniere's disease. *Arch Otolaryng Head Neck Surg* 1986; 112: 536-540.
 12. Hausler R, Arnold W, Schifferlic J: C3 and C1q complement deposits in the membranous labyrinth of patients with Meniere's disease. *Adv Oto-Rhino-Laryng* 1988; 42: 116-122.
 13. Evans KL, Baldwin DL, Bainbridge D, Morrison AW: Immune status in patients with Meniere's disease. *Arch Oto-Rhino-Laryng* 1988; 245: 287-292.
 14. Wong ML, Young JS, Nilaver G, Morton JI, Rune DR: Cochlear IgG in the C3H/lpr autoimmune strain mouse. *Hearing Res* 1992; 59: 93-100.
 15. Kusakari C, Hozawa K, Koike S, Kyogoku M, Takasaka T: MRL/MP-lpr/lpr mouse as a model of immune-induced sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; Suppl 157: 82-86.
 16. Ruckenstein MJ, Sarwar A, Hu L, Shami H, Marion TN: Effects of immunosuppression on the development of cochlear disease in the MRL-Fas(lpr) mouse. *Laryngoscope* 1999; 109: 626-630.
 17. Inoue Y, Kanzaki J, Ogawa K, Hashiguchi K, Masuda M: Hearing in the MRL/lpr mouse as a possible model of immune-mediated sensorineural hearing loss. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 1998; 255: 240-243.
 18. Kimura RS, Schuknecht HF: Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after obliteration of the endolymphatic sac. *Pract Oto-Rhino-Laryngol* 1965; 27: 343-354.
 19. Harris JP: Immunology of the inner ear: evidence of local antibody production. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 1157-1162.
 20. Tomiyama S: Development of endolymphatic hydrops following immune response in the endolymphatic sac of the guinea pig. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992; 12: 470-478.
 21. Tomiyama S, Nonaka M, Gotoh Y, Ikezono T, Yagi T: Immunological approach to Meniere's disease: Vestibular immune injury following immune reaction of the endolymphatic sac. *ORL* 1994; 56: 11-18.
 22. Tomiyama S, Kinoshita T, Jinnouchi K, Ikezono T, et al: Fluctuating hearing loss following immune reaction in the endolymphatic sac of guinea pigs. *ORL* 1995; 57: 122-128.
 23. 高橋光明, 富山俊一: 内リンパ嚢局所免疫反応における内耳機能障害の機序 免疫組織学的検討. *日耳鼻* 1990; 93: 1372-1378.
 24. 富山俊一, 原田 保, Pawankar R, 陣内 賢, 高橋光明: 内耳免疫現象の基礎的研究 内リンパ嚢局所抗原刺激における内耳初期免疫動態. *Otol Jpn* 1996; 6: 163-169.
 25. Tomiyama S: Endolymphatic hydrops induced by immune response of the endolymphatic sac: relation to perilymph antibody levels. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: suppl 157: 48-53.
 26. Watanabe K, Tomiyama S, Jinnouchi K, Pawankar R, Yagi T: Expression of inducible nitric oxide synthase in the cochlea following immune response in the endolymphatic sac of guinea pigs. *ORL* 2001; 63: 155-159.
 27. Watanabe K, Tomiyama S, Jinnouchi K, Yagi T: Apoptosis in the hydropic cochlea of guinea pigs following immune reaction of the endolymphatic sac: Immunohistochemical analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 296-299.
 28. Welling DB, Daniels RL, Western LM, Vestry CJ, Brainard J, Prior TW: Herpes simplex virus in the endolymphatic sac of Meniere's disease. "Meniere's disease: Perspectives in the '90s, Proceedings of the third international symposium on Meniere's disease" Filippo R, Barbara M eds. 1994; pp 231-233, Kugler, Amsterdam and New York.
 29. Djupesland G, Flottorp G, Degre M, Skrede S: Cochlear hearing loss and viral infection. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1979; 87: 247-254.
 30. Williams LL, Lowery HW, Shannon BT: Evidence of persistent viral infection in Meniere's disease. *Arch Otolaryng Head Neck Surg* 1987; 113: 397-400.
 31. Calenoff E, Zhao J, Derlacki EL, Arrison WH, Selmeczi K, Utra JC, David IR, Hanson DG: Patients with Meniere's disease possess IgE reacting with herpes family viruses. *Arch Otolaryng Head Neck Surg* 1995; 121: 861-864.
 32. Duke WW: Meniere's syndrome caused by allergy. *JAMA* 1923; 81: 2179-2181.
 33. Miyamura K, Kanzaki Y, Nagata M, Ishikawa T: Provocation of nystagmus and deviation by type I allergy in the inner ear of the guinea pig. *Ann Allergy* 1987; 58: 36-40.
 34. Yoo TJ, Stuart JM, Kang AH, T Ownes AS, Tomoda K, Dixit S: Type II collagen autoimmunity in otosclerosis and Meniere's disease. *Science* 1982; 217: 1153-1155.
 35. Yoo TJ, Yazawa Y, Tomoda K, et al: Type II collagen-induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pig. *Science* 1983; 222: 65-67.
 36. Yoo TJ, Tomoda K, Stuart JM, et al: Type II collagen-induced autoimmune sensorineural hearing loss and vestibular dysfunction in rats. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92: 267-271.
 37. Shea JJ: Autoimmune sensorineural hearing loss as an aggravating factor in Meniere's disease. *Adv Oto-Rhino-Laryng* 1983; 30: 254-257.
 38. Arnold W, Pfaltz CR, Altermatt HJ: Evidence of serum antibodies against inner ear tissues in the blood of patients with certain sensorineural hearing disorders. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1985; 99: 437-444.
 39. Robertson NG, Khetarpal U, Gutierrez-Espeleta GA, Bieber FR, Morton CC: Isolation of novel and known genes from a human fetal cochlear cDNA library using subtractive hybridization and differential screening. *Genomics* 1994; 23: 42-50.
 40. Robertson NG, Lu IL, Heller, Merchant SN, et al: Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA 9, human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nat Genet* 1998; 20: 299-303.
 41. Ikezono T, Omori A, Ichinose S, Pawankar R, Watanabe A, Yagi T: Identification of the protein

- product of the Coch gene (hereditary deafness gene) as a major protein component of bovine inner ear protein. *BBA* 2001; 1535: 258-265.
42. Harris JP, Sharp PA: Inner ear auto-antibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1990; 100: 516-524.
43. Billings PB, Keithley EM, Harris JP: Evidence linking the 68 kilodalton antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient sera with heat shock protein 70. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 181-188.
44. Beickert P: Zur Frage der Empfindungsschwerhörigkeit und Autoallergie. *Z Laryngol* 1961; 54: 837-842.
45. Terayama Y, Sasaki Y: Studies on experimental allergic (isoimmune) labyrinthitis in guinea pigs. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1964; 58: 49-64.
46. Tomiyama S, Jinnouchi K, Ikezono T, Pawankar R, Yagi T: Experimental autoimmune labyrinthitis induced by cell-mediated immune reaction. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999; 119: 665-670.
47. Tomiyama S: Th 1: mediator lymphocytes in experimental autoimmune labyrinthitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2001; 121: 673-678.
48. Tomiyama S, Jinnouchi K, Ikezono T, Pawankar R: An animal model of autoimmune inner ear disease. "New frontiers in Immunobiology" Veldman JE, Passali D, Lim DJ, eds. 2000; pp 103-111. Kugler, Hague.
49. Gloddek B, Ryan AF, Harris JP: Homing of lymphocytes to the inner ear. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991; 111: 1051-1059.

(受付: 2002年11月7日)

(受理: 2002年12月5日)
