

図2

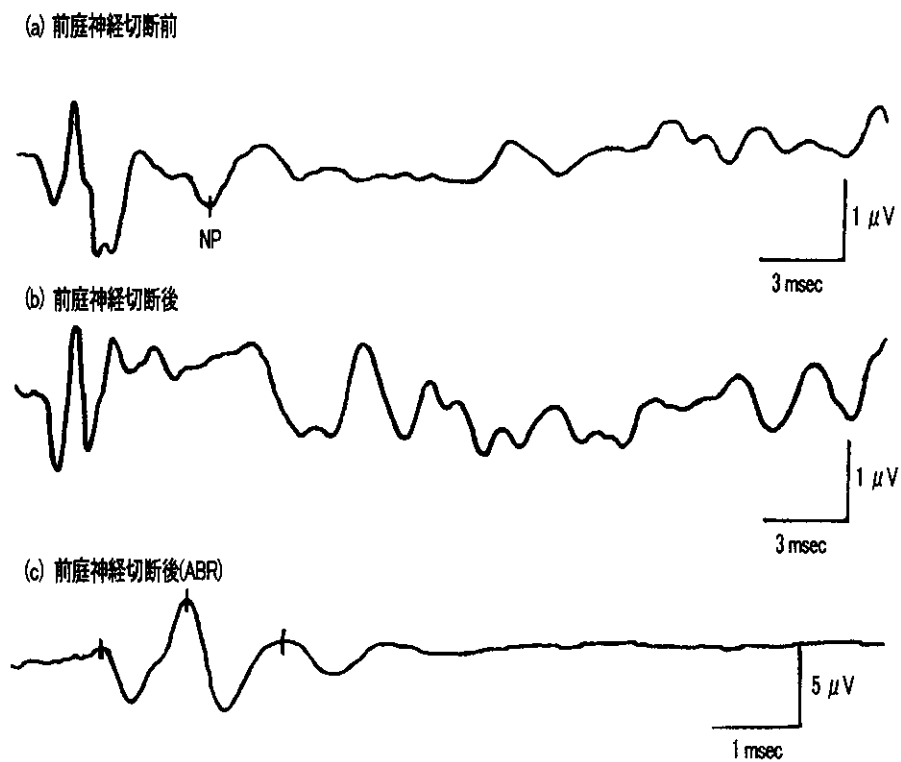


図2 前庭神経切断群での測定結果

- a 内耳道孔付近で前庭神経を確認した時点ではNPは保存されていた。
- b 前庭神経切断と同時にNPは消失した。
- c 前庭神経切断後もABRは保存され、蝸牛神経の高度な障害はないものと考えられた。

## 28. 両耳同時刺激による前庭誘発筋電位記録の試み

室伏利久, 高井禎成, 岩崎真一  
(東京大学耳鼻咽喉科)

### 【はじめに】

前庭誘発筋電位(vestibular evoked myogenic potential, VEMP)は, 前庭系の機能検査として臨床応用されつつある<sup>1)</sup>. 本反応の記録には, 胸鎖乳突筋(SCM)の十分な緊張が不可欠である. このため, 試行回数が増え, 検査時間が長くなると被検者が疲労してしまうことが問題になる. また, 左右の反応の比較をする場合に, 背景筋電図による補正法もあるが, 可能な限り両側のSCMの筋緊張を均等にすることが望まれる. 両耳を同時刺激することによって, 両側を同時に評価できれば, 上にあげたような問題点の一つの解決になると考えられた. そこで, われわれは, 両耳同時刺激による記録法の妥当性を評価するため, 前庭機能障害症例において, 一側ずつの個別刺激と両側同時刺激の結果を比較した.

### 【対象と方法】

対象は, 末梢性前庭機能障害を有する症例 28 例(男:女=13:15, 年齢 22~77 歳)であった. VEMP の測定には, クリック音(0.1 msec, 95 dBnHL)および 500Hz short tone burst (rise/fall time=1 msec, plateau time=2 msec, 95 dBnHL)を用い, ヘッドフォンから一側あるいは両側に呈示した. 刺激頻度は 5Hz, フィルターの通過帯域は, 20-2000Hz であった. 解析時間は 50msec, 加算回数は 100 回とした. 被検者は, 記録中, 仰臥位で頭部をベッドから挙上することによって SCM を緊張させるように指示された. 記録電極は SCM 筋腹-胸骨上端外側縁に貼付した.

### 【結果】

クリック音刺激に関しては, 表 1 に示すとおり, 28 症例中 1 症例において, 両耳刺激時には, 一側無反応, 個別刺激では両側無反応と判定されたが, 他の 27 症例においては両者の結果は一致した.

一方, 500Hz short tone burst を用いた場合, 検討した 24 例中 2 例において, 両耳刺激時には, 両側正常と判定されたが, 個別刺激においては, 一側無反応であった (表 2)(図 1).

### 【考察】

VEMP の反応の laterality については, 諸説あったが, 今日では, 同側優位として多くの研究者の意見の一致をみるようになってきている<sup>1)2)</sup>. Murofushi et al.の対側 SCM における反応に関する検討でも<sup>2)</sup>, クリック音刺激の場合, 対側 SCM には, ほとんど反応が認められなかった. Kushiro et al.<sup>3)</sup> のネコにおける研究によれば, 球形囊斑由来の投射を受ける前庭脊髄ニューロンは, 同側内側前庭脊髄路を通り同側 SCM の運動神経核に抑制性入力を送っており, 対側への投射はない. Kushiro et al.<sup>3)</sup> のデータは, VEMP の反応が同側優位であるという事実と矛盾しない. ところで, Murofushi et al.<sup>2)</sup> によれば, これに対し, 500Hz short tone burst を用いた場合, やはり同側優位であり, 刺激耳 42 耳中 32 耳では, 対側に反応を認めなかったが, 4 耳では, 同側と同じ極性(positive-negative)の 2 相性の反応を, 6 耳では, 同側とは逆の極性(negative-positive)の 2 相性の反応を認めたという. この対側における反応の機序については, 不明であるが, 同側と同じ極性(positive-negative)の 2 相性の反応を生じる可能性のあることは, 両耳同時刺激をした際, 今回の検討で認められたような false negative を生み出す原因の一つになっているものと考えられた.

このことから, ルーチンの臨床検査として施行する場合, まず, クリック音を用い, 両耳同時刺激によってスクリーニング検査とすることが可能であろうと考えられる. さらに精査を行う場合には,

500Hz short tone burst を用い、左右個別に測定することが望ましいと考えられた。

#### 【まとめ】

臨床検査として、被検者の VEMP 検査の負担を軽減し、検査時間を短縮することを目的に、両耳同時刺激による VEMP 記録について検討した。

刺激音としてクリック音を用いた場合は、両耳同時刺激で、左右個別刺激の場合とほぼ同等の評価を行える可能性が示唆された。

Short tone burst の場合は、左右個別刺激が望ましい。

#### 【参考文献】

- 1) 室伏利久 : Current Article 前庭誘発筋電位 (VEMP). 耳喉頭頸 75:11-20, 2003.
- 2) Murofushi T, Ochiai A, Ozeki H, Iwasaki S: Laterality of vestibular evoked myogenic potentials. Int J Audiol in press.
- 3) Kushiro K, Zakir M, Ogawa Y, Sato H, Uchino Y: Saccular and utricular inputs to sternocleidomastoid motoneurons of decerbrate cat. Exp Brain Res 126: 410-416, 1999.

図の説明

図 1

左聴神経腫瘍症例（35歳男性）の VEMP

click 音刺激の場合は、両耳同時刺激でも左右耳個別刺激でも左側無反応であったが、500Hz short tone burst を用いた場合、左右個別刺激では、左側無反応であったが、両耳同時刺激では、両側に反応が認められた。

図 1

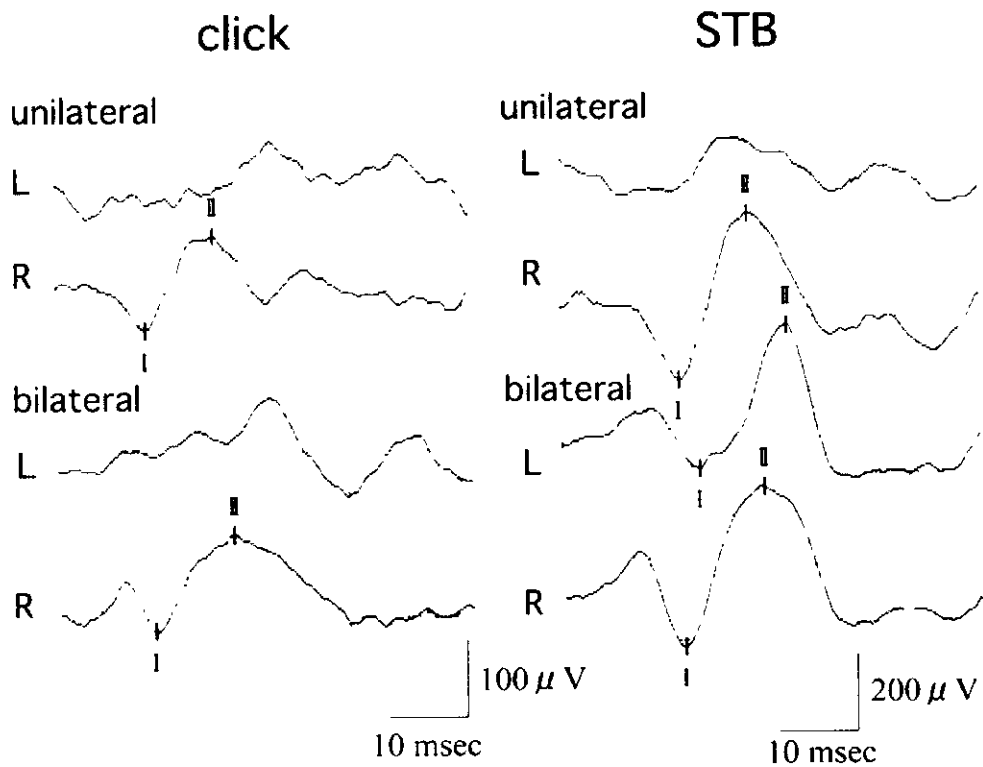


表 1 両側同時刺激と左右耳個別刺激の比較(click)

		両側同時刺激				計
		正常	一側減弱	一側無反応	両側無反応	
個別刺激	正常	8	0	0	0	8
	一側減弱	0	1	0	0	1
	一側無反応	0	0	14	0	14
	両側無反応	0	0	1	4	5
計		8	1	15	4	28

表 2 両側同時刺激と左右耳個別刺激の比較(500Hz short tone burst)

		両側同時刺激				計
		正常	一側減弱	一側無反応	両側無反応	
個別刺激	正常	7	0	0	0	7
	一側減弱	0	1	0	0	1
	一側無反応	2	0	12	0	14
	両側無反応	0	0	0	2	2
計		9	1	12	2	24

## 29. 難治性メニエール病に対するゲンタシン鼓室内注入療法後の subjective visual horizontal の推移について

室伏利久, 高井禎成  
東京大学医学部耳鼻咽喉科

### 【はじめに】

激しいめまい発作を伴い病期長の長いメニエール病患者に対する治療の一つとしてゲンタシン鼓室内注入法がもちいられている<sup>1) - 3)</sup>。今回、我々は治療後の前庭機能低下及び前庭代償の経過をみる方法の一つとして主観的水平位 (subjective visual horizontal) <sup>3)</sup> を測定し、その推移を検討した。

### 【対象と方法】

東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科を受診し、難治性メニエール病に対しゲンタシン鼓室内注入療法を行った症例4例 (32歳から69歳, 平均年齢55歳, 男性1名, 女性3名), また, 比較対照として前庭神経炎症例5例 (23歳から67歳, 平均年齢47歳, 男性4名, 女性1名), 以上の症例に対し以下に述べる方法で経時的に主観的水平位を測定した<sup>4)</sup>。また, 健常者の成績については, 室伏らのデータを利用した<sup>4)</sup>。

コントローラーで回転させることができる発光ダイオード (LED) 列を用いた測定器を使用し, 暗室で検者が LED 列を傾けた後, 患者はコントローラーで水平だと自身が思う位置まで LED 列を回転して止めてもらい, 実際の水平位との角度差を測定した。測定は4回行って平均をとり, 主観的水平位の測定結果とした。

ゲンタシン鼓室内注入は鼓膜換気チューブを鼓膜に留置した後, あるいは, 鼓膜切開を施行した後, 40mg/ml ゲンタシンに7%重炭酸水素ナトリウムを加え 30mg/ml に調製したものを鼓室内を満たすに十分量注入した。注入後 30 分間できるだけ嚔下を抑制させ, ベッド上で安静をとらせた。この処置は5日間連日行った。

### 【結果】

ゲンタシン注入療法を行った症例の注入前の主観的水平位は正常範囲であった。ゲンタシン注入後の主観的水平位の推移 (図1) では case4 を除く3例について経過観察した2ヶ月から1年近く注入後に経過しても異常値を示した。早期に正常化した case4 については32歳と4例中最も若い症例であった。ゲンタシン注入後症例の自発眼振は2, 3週間後には認められなくなった。一方, 前庭神経炎後の主観的水平位の推移 (図2) では case7 を除いて3ヶ月程度でほぼ正常化する傾向が認められた。

### 【考察】

ゲンタシン鼓室内注入後症例の主観的水平位の異常は, 長期にわたる傾向が認められた。この傾向は, Tribkait らの報告<sup>5)</sup>とも一致する。自発眼振の持続より, 主観的水平位の異常は長期にわたって持続する傾向が認められた。このことは, 一つには, 主観的水平位の異常が, 半規管系とは異なった系すなわち, 耳石器系の非対称性の障害を反映しているからではないかと考えられる。実際, ゲンタシン注入療法後, 外来を受診した際に, すでに自発眼振が消失していることもしばしば認められるが, 主観的水平位の異常は通常認められる。したがって, ゲンタシン鼓室内注入の効果の外来での判定に, 主観的水平位の測定は簡便で有用であると考えられた。

また, ゲンタシン鼓室内注入後症例の主観的水平位の推移は前庭神経炎症例の主観的水平位の推移と

比べ回復が遅い傾向がみられた。この現象を説明する仮説として、第一に、ゲンタシン鼓室内注入による前庭機能、とくに耳石器機能の低下は前庭神経炎による前庭機能低下より高度であることが考えられた。また、第二に、ゲンタシン鼓室内注入の場合、末梢前庭器障害が前庭神経炎の場合と比較し、緩徐に進行する可能性も考えられた。

#### **【まとめ】**

ゲンタシン鼓室内注入を行ったメニエール病症例4例と前庭神経炎症例5例に対し経時的に主観的水平位を測定、検討した結果、主観的水平位はゲンタシン鼓室内注入療法の簡便な効果判定に有効であると考えられた。また、ゲンタシン鼓室内注入による前庭機能低下は、前庭神経炎による低下より高度であるか、もしくは緩徐に進行するという可能が示唆された。

#### **【参考文献】**

- 1) Murofushi T. Halmagyi GM, Yavor RA: Intratympanic Gentamicin in Meniere's Disease: Results of Therapy. *Am J Otol* 18:52-57, 1997.
- 2) Beck C. Schmidt CL: 10 years of experience with intratympanally applied streptomycin (gentamycin) in the therapy of Morbus Meniere. *Arch Otorhinolaryngol* 221:149-52, 1978.
- 3) Magnusson M. Padoan S: Delayed onset of ototoxic effects of gentamicin in treatment of Meniere's disease. Rationale for extremely low dose therapy. *Acta Otolaryngol* 111:671-6, 1991.
- 4) 室伏利久, 木村美和子, 松崎真樹, 中原はるか: 前庭障害症例における VEMP と subjective visual horizontal. 厚生労働省特定疾患対策研究事業, 前庭機能異常に関する調査研究班平成12年度研究報告書 85-87, 2000.
- 5) Tribukait A. Bergenius J. Brantberg K: Subjective visual horizontal during follow-up after unilateral vestibular deafferentation with gentamicin. *Acta Otolaryngol* 118:479-87, 1998.

図1. ゲンタシン注入後の主観的水平位の推移

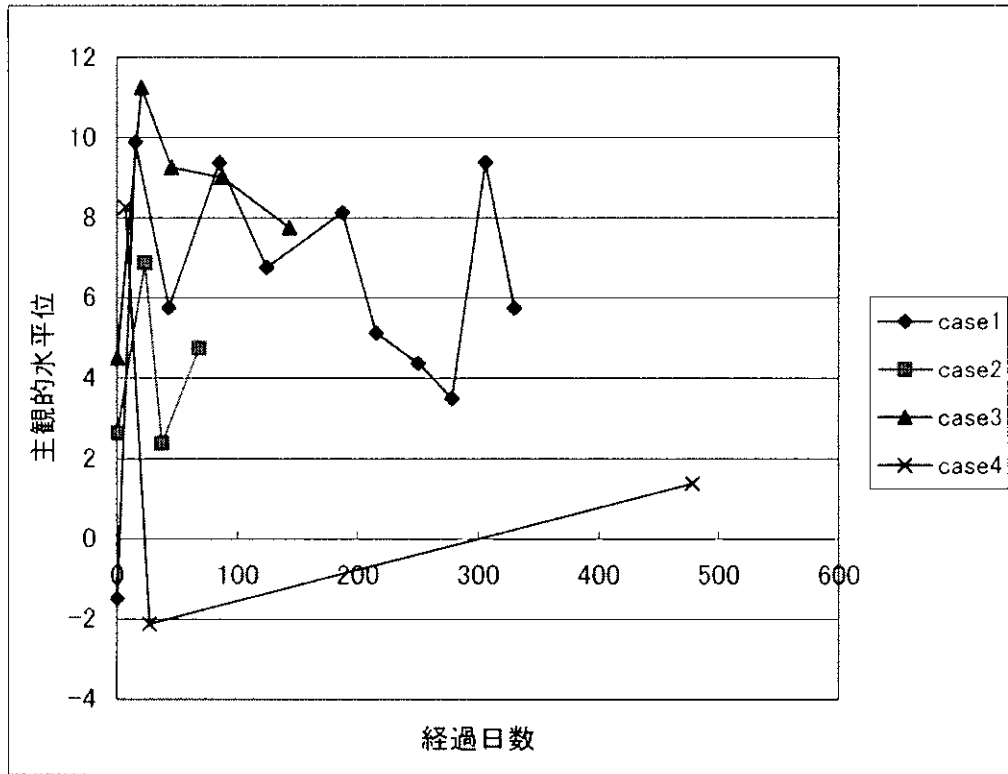
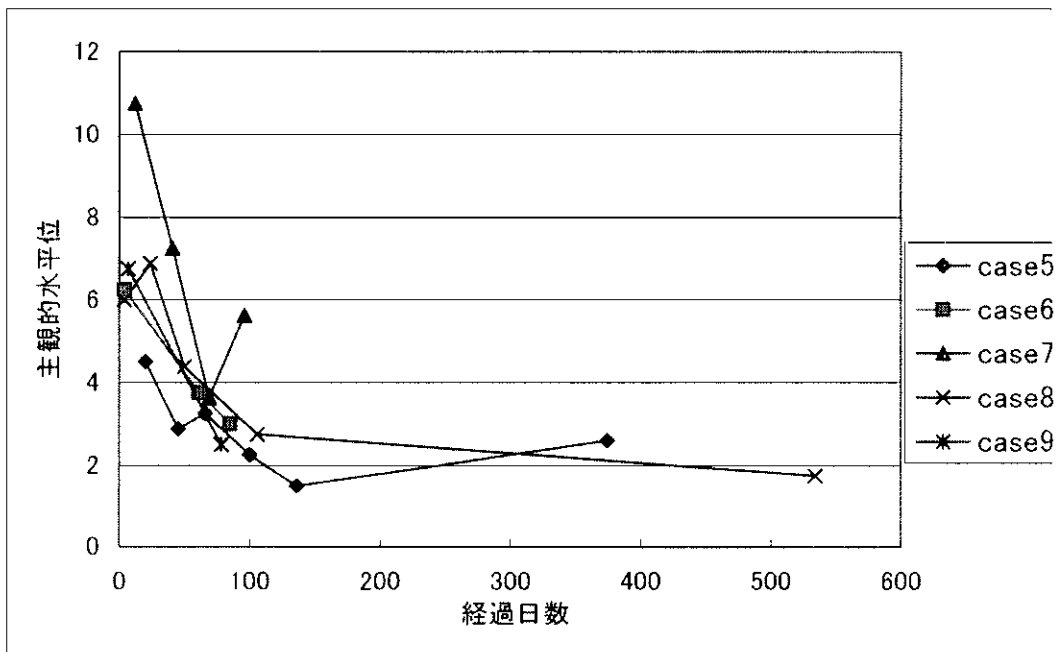


図2. 前庭神経炎後の主観的水平位





### 30. 前庭刺激時の大脳皮質血流量の変化

#### － 光トポグラフィーを用いた検討 －

飯田 政弘

(東海大学耳鼻咽喉科)

#### [はじめに]

前庭系からの大脳皮質における情報処理機構の解明が様々な方法で進められている。そのひとつの方法として近赤外線光がヘモグロビンに吸収される性質を利用し脳血流量を測定する光トポグラフィーがある。本実験はこの光トポグラフィーを用い、末梢前庭系の神経活動を大脳皮質レベルで検討しようとするものである。

#### [方法]

対象は健康な男性成人5名(22-32歳, 平均年齢25.8歳)です。温(44℃)・冷水(30℃)温度刺激を左耳に注水し前庭を刺激した。その際の両側頭頂側頭皮質血流量の経時的变化を全ヘモグロビン量を指標として、日立メディコ社製光トポグラフィー装置(780nm, 830nm)を用い測定した。同時に、温度刺激にて誘発されためまい感を、強(耐えられないほど)、中(感じるが耐えうる)、弱(感じるが気にならない)に分け、大脳皮質血流量変化との関係を検討した。

#### [結果]

温水刺激時には、両側頭頂側頭皮質血流量の増加傾向が認められた。注入耳側の左頭頂側頭皮質の血流量の増加傾向が顕著であった。

冷水刺激では両側頭頂側頭皮質血流量が低下傾向が認められた。ことに注入耳側の左頭頂側頭皮質血流量の低下傾向が顕著であった。

左右の頭頂側頭皮質血流量の差とめまい感の関係を検討した。頭頂側頭皮質血流量の左右差が大きい程、めまい感が強い傾向にあった。

#### [考察およびまとめ]

光トポグラフィーを用いて、温度刺激時の大脳皮質血流量を測定した。温度刺激で頭頂側頭皮質血流量に変化が認められた。温水刺激時には両側頭頂側頭皮質血流量の増加傾向が認められ、注入耳側の血流量の増加傾向が顕著であった。冷水刺激では両側頭頂側頭皮質血流量が低下傾向が認められ、注入耳側の血流量の低下傾向が顕著であった。光トポグラフィーが前庭系の大脳皮質における情報処理機構を解明するに有用な検査法の一つであると考えられた。また、頭頂側頭皮質血流量の左右差が大きい程、めまい感が強い傾向にあった。これは末梢前庭系から誘発されるめまい感の発現に両側頭頂側頭皮質が関係していることが考えられ、頭頂側頭皮質が空間識に関係する領域でありことが示唆された。

## 31. メニエール病の予後決定要因評価のための疫学調査方法に関する提案

### －疫学研究の立場から－

古屋 博行  
(東海大学地域保健学)

#### [はじめに]

メニエール病は進行性疾患であるが、予後決定因子としてストレス等の関与が考えられているものの、これまでに報告された疫学研究は少ない。本邦でもメニエール病の初発症例に対する疫学研究はこれまで行われ、発症誘因として性格、寒冷前線通過、過労、ストレス、不眠などの複数環境要因の関与が示唆されている。メニエール病の予後決定要因評価のための疫学研究は未だ実施されてなく、今後多施設研究による検討が望まれている。

#### [対象と方法]

まず、根拠にもとづく医療 (EBM) で世界的に使用されている Clinical Evidence から世界的根拠として信頼できるこれまでの報告を検索する。次にこれまでの本邦における疫学研究結果から今後の疫学研究に反映すべき点を考案し、最後にメニエール病の予後決定要因評価のための疫学調査方法について検討結果を述べる。

#### [結果と考察]

Clinical Evidence (2002年, Issue 7) により Medline, EMBASE 等の電子データベースで検索し追跡不明率が 20%を超えていた研究が除外された。Friberg らによる 34 例を 20 年間コホート研究で追跡した結果 28 例 (82%) は少なくとも中等度聴力損失 (純音聴力検査による平均障害 > 50 dB) があり、16 例 (47%) では疾患が両側性に発現していた。Torok らによりめまい等聴力損失以外の症状について治療とは無関係に 60~80% の例で改善が見られたとの報告があるのみである。

本邦でも記述疫学を中心として報告があり、それらの結果から有病率は 16~38/10 万人と推測されている。また、発症要因を明らかにするために患者・対照研究が行われている。患者・対照研究は複数要因について一度に関連を調べられる特徴をもつ反面、特に対照群の選択方法により選択バイアスが入りやすいことが考えられる。このため渡辺らは、対照めまい例、めまいのない一般症例、健康者の複数の対照群について患者群と比較し綿密な検討をおこなっている。また複数因子について層化で比較検討を行っているが、交絡因子調整のために多変量解析による分析についても今後の検討課題と考えられた。メニエール病の予後決定要因評価のための疫学調査方法について以下の順で考案した。

##### (1) 研究方法の選択

メニエール病診断確定群について追跡し、観察年数 (例えば 3 年) 後における進行群と不変群について患者・対照研究を行うコホート内ケースコントロール研究が考えられる (図 1)。コホート集団への診断例の登録は研究開始時期を同一にした固定登録と、研究開始時期の異なる変動登録があるが、固定登録の方が曝露期間を一定にし易いと考えられる。

##### (2) 集団の設定と研究開始時のベースライン評価

メニエール病のコホート集団の中で自然経過より有意に進行する群として、進行度の変化から判別分析での判別関数によりグループ分けが可能と考えられる。進行群に対し年齢、性別、重症度 (進行度)、治療法、(施設) をマッチングした対照例を求め、ベースライン時の情報を利用して患者・対照研究を行う。

### (3) エンドポイントと効果指標

聴力、めまい回数等の検査結果は試行毎で変化し易いことから複数回の測定が必要と考えられ、測定結果が負あるいは正の回帰係数を持つ回帰直線になるか確認する必要がある。また、QOL等については信頼性、妥当性が高い既存の調査票を利用し、調査者自身が調査結果に左右されないよう盲検化に努めることが望まれる。

ベースライン時とエンドポイント時の間で測定値を比較する場合、平均値への回帰に注意し、エンドポイント時において患者群、対照群の間で測定値の平均値を比較する場合、ベースライン時での2群の差について共分散分析により補正する必要がある(図2)。

(4) 例数の設定患者・対照研究に必要な例数は、 $\alpha$ エラー(有意差)、 $\beta$ エラー、平均値なのか比率の比較か、期待される効果量、測定値のデータ変動量(標準偏差)から決定される。さらに、患者対対照者の比を1:nとすると例数を減らすことができる。例えばメニエール病進行者の有病率を0.01、 $\alpha=0.05$ (両側)、 $\beta=0.2$ 、オッズ比=2、患者対対照者の比=1:4とすると必要な例数は患者群1370人、対照群5480人と計算される。これにさらにメニエール病患者の追跡率から必要な例数が決定される。

### (5) 多施設研究について

ベースラインリスクの差や治療効果の差に起因する施設間差は存在するものとして研究を計画し、施設の違いで層別化した解析ができるようにする。そのためには一施設当りの症例数を多くすると同時に各施設でほぼ同数となるようにする。また、施設と治療の交互作用について多変量解析により分析する必要がある(図3、4)。さらに患者と対照のマッチングを施設内で行うことにより施設間格差を少なく出来る。

## [参考文献]

- 1) Clinical Evidence (2002年, Issue 7)
- 2) 水越鉄理, 将積日出夫, 渡辺行雄: メニエール病の疫学—本邦の調査研究を中心に—. *Equilibrium Res* Vol 56. 1997.
- 3) 渡辺行雄, 水越鉄理, 中川肇, 他: メニエール病の症例対照調査結果. *Equilibrium Res Suppl* 7. 1991.
- 4) 丹後俊郎: 統計学のセンス 朝倉書店. 1998.
- 5) 折笠秀樹: 一步進んだ医療統計学 2003.



