

200936148A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性耳石器障害によるめまいの診断基準
および治療ガイドラインの作成

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩 崎 真 一

平成22 (2010) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告

特発性耳石器障害によるめまいの診断基準 および治療ガイドラインの作成

岩崎 真一 1

II. 分担研究報告書

1. 後ろ向き研究による特発性耳石器障害の検討（帝京大学医学部附属 溝口病院）

室伏 利久 7

2. 後ろ向き研究による特発性耳石器障害の検討（帝京大学医学部附属 附属板橋病院）

伊藤 健 9

3. 後ろ向き研究による特発性耳石器障害の検討（埼玉医科大学神経耳 科）

水野 正浩 10

4. 後ろ向き研究による特発性耳石器障害の検討（東京大学医学部附属 病院）

山口 拓洋 11

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 12

IV. 研究成果の刊行物・別刷 14

特発性耳石器障害によるめまいの診断基準および治療ガイドラインの作成

研究代表者 岩崎真一 東京大学医学部耳鼻咽喉科 准教授

研究要旨 VEMP 検査を用いて、耳石器単独の障害によって生じると考えられる疾患、すなわち“特発性耳石器障害”によって生じるめまいの診断基準及び標準的治療のガイドラインの作成を目的とし、申請者および分担研究者の所属する各施設において、VEMP および温度刺激検査を含む平衡機能検査を施行した症例を過去5年間にわたって集積し、VEMP 検査にて異常所見を呈し、その他の内耳機能検査が正常であった症例を抽出した。その結果、VEMP 検査のみが異常を呈する症例は、めまい患者の約 3%に存在することが判明した。さらに、抽出された症例から既知のめまい疾患を除外することで、耳石器障害によるめまいと考えられる症例を抽出し、その臨床的特徴について検討を行った。また、上記の後ろ向き研究で明らかになった特発性耳石器障害の臨床的特徴、検査所見をもとに特発性耳石器障害の診断基準（案）を作成した。

共同研究者

千原康裕 東京大学医学部耳鼻咽喉科 助教
牛尾宗貴 東京大学医学部耳鼻咽喉科 助教
山嵜達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科 教授
伊藤 健 帝京大学医学部耳鼻咽喉科 准教授
室伏利久 帝京大学医学部附属溝口病院耳鼻咽喉科 教授
水野正浩 埼玉医科大学神経耳科 教授
山口拓洋 東京大学医学部附属病院臨床試験管理学 特任准教授

A. 研究目的

前庭誘発筋電位（vestibular evoked myogenic potential: VEMP）検査は、強大な音響刺激が耳石器の1つである球形嚢を刺激し、それが前庭頸反射を介して頸部の筋電図に反映されることを

応用した臨床検査であり、簡便に行える耳石機能検査として、近年臨床の現場で広く行われつつある。VEMP の出現によって、これまでの平衡機能検査ではとらえることが出来なかった、新たな疾患群が存在することが明らかになりつつあり、その中には耳石器単独の障害に起因する平衡障害が存在すると考えられる。しかしながら、その臨床的特徴については、これまでの研究で明らかにされていない。本研究では、VEMP 検査を用いて、耳石器単独の障害によって生じると考えられる疾患、すなわち“特発性耳石器障害”によって生じるめまいの診断基準及び標準的治療のガイドラインの作成を目的とした。

B. 研究方法

1. 後ろ向き研究による特発性球形嚢障害

の臨床的特徴の抽出

申請者および分担研究者の所属する各施設でのVEMP度刺激検査を含む平衡機能検査を施行した症例を過去10年にわたって集積し、VEMP検査にて異常所見を呈し、その他の内耳機能検査が正常であった症例を抽出する。抽出された症例から、既知の疾患を除外することで、耳石器障害によるめまいと考えられる症例を抽出し、その臨床的特徴を明らかにする。

2. 後ろ向き研究により得られた症例をもとにした特発性耳石器障害との診断基準(案)の作成。

上記の後ろ向き研究で明らかになった特発性耳石器障害の臨床的特徴、検査所見をもとに特発性耳石器障害の診断基準案を作成する。

VEMP検査にて異常所見を呈し、温度刺激検査が正常な症例の集積を行った場合、ウイルスなどの感染によって生じる前庭神経炎の亜型である“下前庭神経炎”や将来メニエール病に進行していく“メニエール病予備軍”の症例が混入してくることが予想される。これらの症例の扱いをどのようにするか、またどのようにして除外するか、に特に着目して、診断基準(案)の作成を行う。

(倫理面への配慮)

めまい・平衡障害患者に対して行うVEMP検査、温度刺激検査を含む平衡機能検査結果の後ろ向き研究に関しては、既に院内の倫理審査委員会に申請し、承認済みである。

VEMP検査、温度刺激検査を含む平衡機能検査については、事前にその内容につき十分に説明を行い、同意書に署名を得た後に行うこととする。被験者は検査に同意しなくとも、その後の診療上何ら不利益を被らないものとした。また、検査は同意後であっても被験者の意志を尊重して進められ、不快の意思表示等により即刻中断されるものとした。

個人情報とは所定の管理場所以外で保管しないこと

を原則とし、所定の場所以外に持ち出すときには、必ず個人識別情報を抹消、暗号化など防護措置を講ずる。管理場所は施錠管理に留意する。

パソコンに個人情報資料を入れる場合にはログインアカウントとパスワードを必ず設定し、盗難・紛失にあっても情報漏えいを防ぐように、可能な限りファイル・フォルダの暗号化を行う。USBメモリーなど持ち運びできるメディアには個人情報資料を入れないことを原則とし、入れる場合には、暗号化するかファイルをパスワードロックし、盗難・紛失にあっても情報漏えいを防ぐようにする。プリンタからの個人情報印刷物は、放置しない。

個人情報資料は使用後ただちに破棄する。パソコン・USBメモリーなどの持ち運びできるメディア内のファイルは、消去し、プリンタからの個人情報印刷物は、シュレッダーを用いて適切に破棄する。なお、検査データの発表にあたっては、個人名、イニシャル、住所等は使用しないこととした。

C. 研究結果

1. 後ろ向き研究による特発性球形嚢障害の臨床的特徴の抽出

共同研究を行った4施設において、過去5年間にVEMPと温度刺激検査の双方を行っためまい患者は1266例で、そのうち189例(14.9%)において、温度刺激検査は正常でVEMPのみが異常を呈した。これらのうち、既知のめまい疾患を除外したところ、42例(3.3%)が既知の病名のつかない症例、すなわち“特発性耳石器障害”の候補となった。

このうち、VEMPが一側のみ異常を呈していたのは33例(2.6%)で、男性は22例、女性は11例、平均年齢は50歳(30~78歳)であった。めまいの症状は回転性めまいの反復が19例でもっとも多く、持続時間は10分~1日と様々であった。他には、非回転性めまいの反復が10例、単回の回転性めまいと単回の非回転性めまいが各1例であった。

VEMPが両側とも異常を呈していたのは9例(0.7%)で、全員が女性、平均年齢は67歳(43~75

歳)であった。症状としては、回転性めまいの回復が7例で最も多く、単回の回転性めまいが2例、単回の非回転性めまいが1例(1例は重複)であった。

めまいの際の随伴症状としては、耳鳴が最も多く、6例(両側5例、一側1例)で、他には耳閉感のあるものが4例(両側3例、一側1例)であった。経過観察中にメニエール病に移行したのは2例のみであった。

2. 後ろ向き研究により得られた症例をもとにした特発性耳石器障害との診断基準(案)の作成
以上の結果を基に、特発性耳石器障害の診断基準(案)を作成した。

1. 温度刺激検査は正常で、前庭誘発筋電位検査などの耳石器検査で少なくとも一側の異常を呈する。
2. 回転性あるいは非回転性のめまいを訴える。
3. めまい発作に関連して、耳鳴、耳閉塞感を伴うこともあるが、難聴を伴うものは除外する。
4. 上記1～3の症候をきたす中枢神経疾患ならびに原因既知のめまいを生じる疾患が除外出来る。

D. 考察

VEMP検査は、これまでに前庭神経炎や聴神経腫瘍、メニエール病などの既知のめまい疾患における耳石器機能の評価に用いられてきており、国内外で多数の報告がなされている。耳石器単独の障害によって生じるめまいに関しては、温度刺激検査が正常であるにもかかわらず、VEMP検査で異常を認めためまい患者の有する疾患を後ろ向きに検討した、申請者らの報告(Iwasaki et al.

Otology & Neurotology 2005)があるのみで、研究は進んでいない。本研究は、VEMP検査によってとらえることが可能になった新たな疾患概念の診断基準および病態の解明を目的としており、極めて独創的な研究といえる。本研究の結果

は、本年5月に開催予定の日本耳鼻咽喉科学会総会、および本年8月に開催されるBarany Society Meetingにて発表を予定しており、現在、国際誌への投稿の準備中である。

本研究で着目する特発性耳石器障害は、VEMP検査が行われる以前の一般的な前庭機能検査ではとらえることが出来なかった新たな前庭疾患である。本疾患の頻度はめまい患者の3%程度であり、極めてまれな疾患と考えられる。本疾患の診断基準が作成されることにより、その患者像や臨床的特徴などが明らかになり、これまで診断のつかなかつためまい患者の診断の確定、治療方針の決定に寄与することが期待される。

また、本疾患の一部はメニエール病に移行することから、メニエール病予備軍におけるVEMP検査の臨床的意義についても本研究により解明されることが期待される。

めまいを有する患者は、確定診断を求めて、複数の病院・診療科を受診する傾向があり、重複する検査を各施設で複数回にわたって行われることが多い。本研究で、めまい疾患の確定診断を増やし、標準的治療を行うことは、本疾患を有するめまい患者の生活の質の向上に役立つばかりでなく、医療経済の面からも貢献することが期待される。

今後、本研究をさらに進めて行くにあたり、以下の研究を予定している。

1. 前向きコホート研究による特発性耳石器障害の臨床的特徴の検討

昨年本研究は後ろ向き研究であることから、各施設において平衡機能検査を行う症例の選択基準が異なることや検査方法に相違点があることなど、様々なバイアスが混入しており、男女比や年齢分布、患者背景などの点において、本来の分布とは異なっている可能性が考えられる。

そこで、今後は、平成21年度の後ろ向き研究に参加した4施設において、前向きコホート研究による特発性耳石器障害の症例の集積を行う。年齢、性別、温度刺激検査、VEMP検査を含む平衡機能検査結果、純音聴力検査結果、めまいの性状、

持続時間、頻度につき調査を行う。本疾患のめまいの性状および頻度、につき検討を行う。

2. 特発性耳石器障害診断基準（案）の修正

平成 21 年度に行った後ろ向き研究で明らかになった特発性耳石器障害の臨床的特徴、検査所見を基に特発性耳石器障害の診断基準（案）を作成した。本疾患を実際に運用するにあたり、いわゆる前庭型メニエール病や下前庭神経炎などの他疾患の混入や疾患の亜型の存在など運用上様々な問題が生じることが予想される。

上記の前向きコホート研究による症例の集積を行いつつ、温度刺激検査は正常で VEMP のみが異常を呈した症例の実際の病歴を診断基準（案）に当てはめ、実際に特発性耳石器障害と考えられる症例のみが診断基準（案）で抽出されるかどうかにつきチェックを行い、適宜修正を行うことによって、運用上の問題点の解消を図る。

3. 特発性耳石器障害の治療の標準化

後ろ向き研究で集積した特発性耳石器障害症例に対して、これまでに実際に行われてきた治療とその後の経過（めまいの頻度・性状の変化、聴力障害の出現の有無、一側性から両側性への移行の有無）につき検討を行い、本疾患に対する標準的治療法のガイドライン作成を行う。

E. 結論

申請者および分担研究者の所属する各施設において、VEMP および温度刺激検査を含む平衡機能検査を施行した症例を過去 5 年間にわたって集積し、VEMP 検査にて異常所見を呈し、その他の内耳機能検査が正常であった症例を抽出した。VEMP 検査のみが異常を呈する症例は、めまい患者の約 3% に存在することが判明した。抽出された症例から既知のめまい疾患を除外することで、耳石器障害によるめまいと考えられる症例を抽出し、その臨床的特徴について検討を行った。ま

た、上記の後ろ向き研究で明らかになった特発性耳石器障害の臨床的特徴、検査所見をもとに特発性耳石器障害の診断基準（案）を作成した。今後、診断基準（案）を修正し、実用上の問題を解決していくとともに、前向きコホート研究によって本疾患の臨床的特徴のさらなる検討を行っていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwasaki S, Chihara Y, Smulders YE, Burgess AM, Halmagyi GM, Curthoys IS, Murofushi T. The role of the superior vestibular nerve in the generation of ocular vestibular-evoked myogenic potentials to bone conducted vibration. *Clinical Neurophysiology* 120: 588-593, 2009
- 2) Chihara Y, Iwasaki S, Asakage T, Yamasoba Y, Kaga K, Murofushi T. Ocular vestibular-evoked myogenic potentials (oVEMPs) require extraocular muscles but not facial or cochlear nerve activity. *Clinical Neurophysiology* 120: 581-587, 2009.
- 3) Ushio M, Iwasaki S, Chihara Y, Kawahara N, Morita A, Saito N, Murofushi T. Is the nerve origin of the vestibular schwannoma correlated with vestibular evoked myogenic potential, caloric test and auditory brainstem response? *Acta Otolaryngologica* 129: 1095-1100, 2009
- 4) Curthoys IS, Burgess AM, McDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Iwasaki S. Testing human otolithic function using bone-conducted vibration. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1164: 344-346, 2009
- 5) Ushio M, Iwasaki S, Murofushi T, Sugawara K, Chihara Y, Fujimoto C, Nakamura M, Yamaguchi T, Yamasoba T. The diagnostic value of vestibular evoked myogenic potential in patients with

- acoustic neuroma. *Clinical Neurophysiology* 120: 1149-1153, 2009.
- 6) Fujimoto C, Murofushi T, Chihara Y, Suzuki M, Yamasoba T, Iwasaki S. Novel subtype of idiopathic bilateral vestibulopathy: Bilateral absent vestibular evoked myogenic potentials in the presence of normal caloric responses. *Journal of Neurology* 256: 1488-1492, 2009.
- 7) Fujimoto C, Murofushi T, Chihara Y, Ushio M, Sugawara K, Yamaguchi T, Yamasoba T, Iwasaki S. Assessment of diagnostic accuracy of foam posturography for peripheral vestibular disorders: Analysis of parameters related to visual and somatosensory dependence. Assessment of diagnostic accuracy of foam posturography for peripheral vestibular disorders: Analysis of parameters related to visual and somatosensory dependence. *Clinical Neurophysiology* 120: 1408-1414, 2009
- 8) Iwasaki S, Murofushi T, Chihara Y, Ushio M, Suzuki M, Curthoys IS, Yamasoba Y. Ocular vestibular evoked myogenic potentials to bone-conducted vibration in vestibular schwannoma. *Otology & Neurotology* 31:147-152, 2009
- 9) Fujimoto C, Murofushi T, Chihara Y, Ushio M, Yamaguchi T, Iwasaki S. Effects of unilateral dysfunction of the inferior vestibular nerve system on postural stability. *Clinical Neurophysiology* (in press)
- 10) Fujimoto C, Karino S, Ito K, Murofushi T. The existence of possible functional interaction between the saccule and the posterior semicircular canal in humans. An evaluation using VEMPs. *Audiol Neurotol* 14: 232-239, 2009
- 11) Murofushi T, Ozeki H, Inoue A, Sakata A. Does migraine-associated vertigo share a common pathophysiology with Meniere's disease? Study with vestibular evoked myogenic potential. *Cephalgia* 29: 1259-1266
- 12) Murofushi T, Takehisa M. Vestibular schwannoma with absent vestibular evoked myogenic potentials to clicks but normal ABR, caloric responses and vestibular evoked myogenic potentials to 500 Hz tone bursts. *Acta Otolaryngol* (in press)
- 13) 坂田阿希、尾関英徳、中原はるか、室伏利久。めまい急性期の状態を観察しえた片頭痛関連めまいの2症例. *Equilibrium Res* 68: 14-20. 2009
2. 学会発表
- 1) 岩崎真一、牛尾宗貴、千原康裕、藤本千里、鈴木光也、室伏利久、山嵜達也：後半規管型良性発作性頭位めまい症における Epley 法前後の自覚的水平位 (SVH) の変化. 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会 09年5月14日 東京
- 2) 江上直也、岩崎真一、千原康裕、牛尾宗貴、山嵜達也：ミトコンドリア脳筋症における平衡機能検査所見の検討 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会 09年5月14日 東京
- 3) 千原康裕、藤本千里、江上直也、岩崎真一、菅澤恵子、鈴木光也、山嵜達也：Galvanic 刺激被験者に認めた平衡機能検査の異常所見 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会 09年5月15日東京
- 4) Chihara Y, Iwasaki S, Yamasoba T, Sahara Y. Developmental changes in frequency tuning properties of rat vestibular ganglion neurons 46th Inner Ear Biology Workshop 12-15 September 2009 Utrecht, The Netherlands
- 5) 岩崎真一：内リンパ水腫診断における Multifrequency admittanceometry (MFA) の有用性の検討 第 6 回東京メニエール病カンファレンス 09年6月27日 東京
- 6) 岩崎真一：加齢とめまい WHO Chairman 来日記念加圧トレーニング特別シンポジウム 09年8月17日 東京
- 7) 岩崎真一、江上直也、千原康裕、牛尾宗貴、鈴木光也、山嵜達也：ミトコンドリア遺伝子異常に伴う平衡機能障害 第 19 回日本耳科学会総会 09年10月8日 東京
- 8) 千原康裕、岩崎真一、山嵜達也：ラット前庭神経節細胞における周波数応答の発達変化 第 68 回日本めまい平衡医学会総会 09年11

月 26 日 徳島

- 9) 鈴木光也、牛尾宗貴、千原康裕、江上直也、藤本千里、菅澤恵子、津久井慶、岩崎真一、山嵜達也：両側前庭機能高度低下症例における体平衡の検討 第 68 回日本めまい平衡医学会総会 09 年 11 月 26 日 徳島
- 10) 藤本千里、江上直也、千原康裕、牛尾宗貴、菅澤恵子、鈴木光也、山嵜達也、室伏利久、岩崎真一：フォームラバー負荷重心動揺検査による一側性末梢前庭障害後の回復過程における体平衡所見の客観的評価 第 68 回日本めまい平衡医学会総会 09 年 11 月 26 日 徳島
- 11) 岩崎真一、江上直也、千原康裕、牛尾宗貴、藤本千里、菅澤恵子、鈴木光也、山嵜達也：気導および骨導刺激による前庭誘発眼筋電位 (oVEMP) に頭位の及ぼす影響 第 68 回日本めまい平衡医学会総会 09 年 11 月 26 日 徳島
- 12) 江上直也、岩崎真一、牛尾宗貴、山嵜達也、室伏利久：メニエール病診断における VEMP および温度刺激検査の有用性に関する検討 第 68 回日本めまい平衡医学会総会 09 年 11 月 26 日 徳島
- 13) 菅澤恵子、岩崎真一、牛尾宗貴、藤本千里、江上直也、千原康裕、鈴木光也、山嵜達也：メニエール病における Multiple frequency Tympanometry (MFT) の有用性について 第 68 回日本めまい平衡医学会総会 09 年 11 月 26 日 徳島

特発性耳石器障害によるめまいの診断基準および治療ガイドラインの作成

研究分担者 室伏 利久 帝京大学医学部附属溝口病院教授

研究要旨

特発性耳石器障害によるめまいの診断基準および治療ガイドラインの作成にむけて、めまいを主訴に外来を受診し、温度刺激検査ならびに前庭誘発筋電位検査(VEMP)検査を施行した症例のうち、温度刺激検査が正常で VEMP 検査にて異常を呈した症例を抽出し、その診療録を検討した。抽出された症例は 251 例中 28 例(11%)であった。この中には、既知の疾患の可能性が除外され、特発性耳石器障害の疾患概念にあてはまると考えられる症例も存在した。

A. 研究目的

耳石器単独の障害に起因するめまい・平衡障害という疾患概念を確立し、特発性耳石器障害の診断基準および治療ガイドラインの確立を目指す。

B. 研究方法

2005年6月から2009年10月の期間に診療した251症例の中で、温度刺激検査が正常で、頸筋における前庭誘発筋電位(VEMP)検査で異常を認めた症例を診療録から調査した。本研究は個人情報の保護に留意した上で遂行された。

C. 研究結果

上記期間に温度刺激検査と VEMP 検査の両者を施行した 251 症例のうち、温度刺激検査が正常で、VEMP 検査に異常を認めた症例は、28 例(11%)であった。この 28 症例のうち、10 症例は、両側とも VEMP 無反応であり、18 症例は、一側性の異常であった。28 例は、女性 21 例、男性 7 例で、年齢は 27 歳～84 歳で平均年齢は、56.7 歳であった。

めまいの性状は、回転性めまいの症例が、18 例で、このうち、12 例が自発性めまいで、6 例が頭位性めまいであった。残りの 10 例は非回転性めまいであった。このなかで、特発性耳石器障害の可能性が強く疑われた症例は 1 例であった。

D. 考察

今回調査対象とした 251 例のうち、強く特発性耳石器障害が疑われる症例は 1 例であったが、このほかに、頭位性めまいの訴えから、良性発作性頭位めまい症をうたがったものの眼振を診察時にみとめず、同症の疑いとした症例が 6 例あった。このような症例のなかにも特発性耳石器障害の症例がふくまれている可能性が考えられ、診断基準の作成にあたっては、良性発作性頭位めまい症との鑑別に留意が必要であろうと考えられた。また、診断基準の作成にあたっては、耳石器の急性障害と慢性障害を分離して検討する必要があることもあわせて考えられた。

E. 結論

特発性耳石器障害として分類されるべき症例が確かに存在する可能性が示された。鑑別診断上の問題点も明らかになりつつあり、本疾患に対する認識を高めるためにも、研究班を拡大することで全国規模の調査を行い、診断基準や治療ガイドライン作成を行う必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1、論文発表

(1) Fujimoto C, Karino S, Ito K, Murofushi T.

The existence of possible functional interaction between the saccule and the posterior semicircular canal in humans. An evaluation using VEMPs. *Audiol Neurotol* 14:232-239, 2009.

- (2) Murofushi T, Ozeki H, Inoue A, Sakata A: Does migraine -associated vertigo share a common pathophysiology with Meniere's disease? Study with vestibular evoked myogenic potential. *Cephalalgia* 29:1259-1266, 2009.
- (3) Murofushi T, Takehisa M. Vestibular schwannoma with absent vestibular evoked myogenic potentials to clicks but normal ABR, caloric responses and vestibular evoked myogenic potentials to 500 Hz tone bursts. *Acta Otolaryngol* in press.
- (4) 坂田阿希、尾関英徳、中原はるか、室伏利久: めまい急性期の状態を観察しえた片頭痛関連めまいの2症例. *Equilibrium Res* 68:14-20, 2009.

2、学会発表

- (1) 室伏利久、尾関英徳、坂田阿希、丸山通弘、峯田穰治、一ノ瀬篤司、竹久誠: 前庭誘発筋電位 (VEMP)に基づく片頭痛関連性めまいのサブタイプ分類について. 第 110 回日本耳鼻咽喉科

学会総会(平成 21 年 5 月 14-16 日、東京)

- (2) 若山貴久子、竹久誠、牛尾宗貴、菅澤恵子、岩崎真一、室伏利久: ABR、温度刺激検査がともに正常で VEMP 異常を認めた聴神経腫瘍の 3 症例. 第 19 回日本耳科学会(平成 21 年 10 月 8-10 日、東京)
- (3) 室伏利久、吉村恵理子、星野志織、三枝華子、峯田穰治、一ノ瀬篤司、若山貴久子: めまい・平衡障害症例における 500-1000 VEMP slope の検討. 第 68 回日本めまい平衡医学会(平成 21 年 11 月 25-27 日、徳島)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 (申請中を含む)

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

特発性耳石器障害によるめまいの診断基準および治療ガイドラインの作成

研究分担者 伊藤 健 帝京大学医学部附属病院准教授

研究要旨

帝京大学医学部耳鼻咽喉科を過去5年間に受診しためまい患者のうち、VEMP検査と温度刺激検査を施行した症例65例のうち、5例(8%)において、VEMP検査のみが異常を呈し、温度刺激検査は正常であり、下前庭神経系のみ異常に起因するめまい症例と考えられた。

A. 研究目的

前庭誘発頸筋電位（vestibular evoked myogenic potential: VEMP）を用いて、耳石器単独の障害に起因するめまい・平衡障害である特発性耳石器障害の疾患概念を確立し、その診断基準および治療ガイドラインを確立することを目的とした。

B. 研究方法

2005年9月から2009年10月の期間に診療しためまい患者のうち、温度刺激検査とVEMP検査の両方を施行した65症例のうち、温度刺激検査が正常で、頸筋における前庭誘発筋電位（VEMP）検査で異常を認めた症例を診療録から抽出した。本研究は個人情報保護に留意した上で遂行された。

C. 研究結果

上記期間に温度刺激検査とVEMP検査の両者を施行した65症例のうち、温度刺激検査が正常で、VEMP検査に異常を認めた症例は、5例(8%)であった。男性2例、女性3例で、年齢は33歳～70歳で平均年齢は、52.3歳であったこの5症例のうち、1症例は、両側ともVEMP無反応であり、4症例は、一側性の異常であった。

めまいの性状は、全例が回転性めまいの

症例であった。このなかで、特発性耳石器障害の可能性が強く疑われた症例は1例であった。

D. 考察

VEMPは、球形囊～下前庭神経系の機能を反映する検査であり、温度刺激検査は外側半規管～上前庭神経系の機能を反映する検査である。温度刺激検査が正常で、VEMPのみが異常であった場合、下前庭神経系のみが障害されているものと考えられる。今回、抽出された5例の主症状はいずれも回転性めまいであったが、いずれも眼振を診察時には認めなかった。今後、特発性耳石器障害の診断基準をまとめるにあたっては、さらに多くの施設で症例を集積し、その特徴を検討していく必要があるものと考えられた。

E. 結論

VEMP検査と温度刺激検査の両方を施行した症例のうち、8%の症例において、VEMP検査のみが異常を呈した。特発性耳石器障害の疾患概念をより明らかにするためには、研究班を拡大して、全国規模の調査を行う必要があると考えられた。

特発性耳石器障害によるめまいの診断基準および治療ガイドラインの作成

研究分担者 水野正浩 埼玉医科大学神経耳科教授

研究要旨

埼玉医科大学神経耳科を平成16年4月から平成21年3月までの5年間に訪れた末梢前庭障害（めまい）症例のうち、VEMP検査と、温度刺激検査を含めた他の神経耳科学的検査を施行した症例について解析、うち8.9%の例においてVEMPは異常を示すが、温度刺激検査は正常で下前庭神経系に限局した障害例と推測された。今後、下前庭神経系の単独の障害例の可能性について検討する必要がある。

A. 研究目的

前庭誘発頸筋電位 vestibular evoked myogenic potential、VEMP検査は耳石器に対する音響刺激により誘発される下前庭神経経由の頸部筋電位反応である。本検査を用いて下前庭神経系の単独の障害によるめまい疾患を検出することを目的とした。

B. 研究方法

埼玉医科大学神経耳科を平成16年4月から平成21年3月までの5年間に訪れた末梢前庭障害（めまい）症例のうち、VEMP検査と、温度刺激検査を含めた他の神経耳科検査を施行した症例について、その臨床像とVEMPを含めた神経耳科検査所見を解析した。

C. 研究結果

解析の対象となった症例は192例で、うち男は95例、女は97例であった。

このうち、VEMP異常を認めるも、温度刺激異常が正常であった症例、すなわち下前庭神経系の単独の障害は17例、8.9%で、うち一側性障害は9例、両側性障害は8例であった。両側性障害の一部では、

両側反応不明瞭ないし再現性不良のものも含まれていた。

D. 考察

VEMPは下前庭神経系の機能を、また、温度刺激検査は上前庭神経系の機能を示すものとされており、温度刺激検査正常でVEMPのみ異常を示した症例は下前庭神経系の限局性の障害～疾患を示唆する。一部両側性障害にはVEMP反応自体の不安定性による検査の問題と考えられるものもあるが、少なくとも一側性しょうがい下前庭神経系に限局した独立の疾患の可能性が示唆される。

E. 結論

VEMP検査と、温度刺激検査を含めた他の神経耳科学的検査を施行した症例について検討した結果、末梢前庭障害（めまい）症例のうち8.9%の例においてVEMPは異常を示すも、温度刺激検査は正常で、下前庭神経系に限局した障害例が推測された。下前庭神経系の単独の障害例の可能性について、今後さらに検討する必要がある。

特発性耳石器障害によるめまいの診断基準 および治療ガイドラインの作成

研究分担者 山口 拓洋 東京大学医学部附属病院

研究要旨

特発性球形嚢障害の臨床的特徴を抽出するために後ろ向き研究を実施し、データの解析を行った。さらに、平成 22 年度に実施予定の多施設共同研究の研究コンセプトを策定した。

A. 研究目的

複数の施設で VEMP および温度刺激検査を含む平衡機能検査を施行した症例を後ろ向きに検討し、VEMP 検査にて異常所見を呈し、その他の内耳機能検査が正常であった症例を抽出し、その中から耳石器障害によると思われる症例の集積を行い、その臨床的特徴についてデータ解析を行う。また、これらの結果を基に、平成 22 年度以降に実施する、多施設共同研究の研究コンセプトを策定する。

B. 研究方法

研究代表者及び分担研究者の所属する各施設での VEMP 度刺激検査を含む平衡機能検査を施行した症例を過去 5 年にわたって集積し、VEMP 検査にて異常所見を呈し、その他の内耳機能検査が正常であった症例を抽出、データの解析を実施した。また、これらの結果を参考にして、平成 22 年度に実施する、多施設共同研究の研究コンセプトを策定した。

C. 研究結果

今年度実施した研究は後ろ向きの研究であることから、選択バイアスの問題、例えば、各施設において平衡機能検査を行う症例の選択基準が異なることや、情報バイアスの問題、例えば、検査方法に相違点があることなど、観察研究に見られる様々なバイアスが混入している可能性があり、また、性比や年齢分布、患者背景などの点において、標的集団の分布とは異なっている可能性が考えられるなど、様々な限界が考えられた。来年度実施予定の研究では、共同研究施設間で平衡機能検査の検査方法の

標準化を行い、平衡機能検査を行う選択基準、除外基準を明確にした上で、前向きコホート研究による特発性耳石器障害の症例の集積を行い、本疾患の臨床的特徴につき検討を行う予定である。

D. 考察

詳細な評価項目、観察スケジュールなどの実施方法の詳細、実現可能なサンプルサイズなどについては、来年度調査を行うなどしてさらに議論する必要がある。

E. 結論

特発性球形嚢障害の臨床的特徴を抽出するために後ろ向き研究を実施し、データの解析を行った。さらに、平成 22 年度に実施予定の多施設共同研究の研究コンセプトを策定した。

F. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iwasaki S, Chihara Y, Smulders YE, Burgess AM, Halmagyi GM, Curthoys IS, Murofushi T.	The role of the superior vestibular nerve in the generation of ocular vestibular-evoked myogenic potentials to bone conducted vibration.	Clin Neurophysiol	120	588-593	2009
Chihara Y, Iwasaki S, Asakage T, Yamasoba Y, Kaga K, Murofushi T.	Ocular vestibular-evoked myogenic potentials (oVEMPs) require extraocular muscles but not facial or cochlear nerve activity.	Clin Neurophysiol	120	581-587	2009
Ushio M, Iwasaki S, Chihara Y, Kawahara N, Morita A, Saito N, Murofushi T.	Is the nerve origin of the vestibular schwannoma correlated with vestibular evoked myogenic potential, caloric test and auditory brainstem response?	Acta Otolaryngol	129	1095-1100	2009
Curthoys IS, Burgess AM, McDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Iwasaki S.	Testing human otolithic function using bone-conducted vibration.	Ann Ny Acad Sci	1164	344-346	2009
Ushio M, Iwasaki S, Murofushi T, Sugasawa K, Chihara Y, Fujimoto C, Nakamura M, Yamaguchi T, Yamasoba T.	The diagnostic value of vestibular evoked myogenic potential in patients with acoustic neuroma.	Clin Neurophysiol	120	1149-1153	2009
Fujimoto C, Murofushi T, Chihara Y, Suzuki M, Yamasoba T, Iwasaki S.	Novel subtype of idiopathic bilateral vestibulopathy: Bilateral absent vestibular evoked myogenic potentials in the presence of normal caloric responses.	J Neurology	256	1488-1492	2009
Fujimoto C, Murofushi T, Chihara Y, Ushio M, Sugasawa K, Yamaguchi T, Yamasoba T, Iwasaki S.	Assessment of diagnostic accuracy of foam posturography for peripheral vestibular disorders: Analysis of parameters related to visual and somatosensory dependence.	Clin Neurophysiol	120	1408-1414	2009

Iwasaki S, Murofushi T, Chihara Y, Ushio M, Suzuki M, Curthoys IS, Yamasoba T.	Ocular vestibular evoke myogenic potentials to bone-conducted vibration in vestibular schwannoma.	Otol Neurotol	31	147-152	2009
Fujimoto C, Murofushi T, Chihara Y, Ushio M, Yamaguchi T, Iwasaki S.	Effects of unilateral dysfunction of the inferior vestibular nerve system on postural stability.	Clin Neurophysiol			in press
Fujimoto C, Karino S, Ito K, Murofushi T.	The existence of possible functional interaction between the saccule and the posterior semicircular canal in humans. An evaluation using VEMPs.	Audiol Neurotol	14	232-239	2009
Murofushi T, Ozeki H, Inoue A, Sakata A	Does migraine associated vertigo share a common pathophysiology with Meniere's disease? Study with vestibular evoked myogenic potential.	Cephalalgia	29	1259-1266	2009
Murofushi T. Takehisa M	Vestibular schwannoma with absent vestibular evoked myogenic potentials to clicks but normal ABR, caloric responses and vestibular evoked myogenic potentials to 500 Hz tone bursts.	Acta Otolaryngol			in press
坂田阿希、尾関英徳、中原はるか、室伏利久	めまい急性期の状態を観察しえた片頭痛関連めまいの2症例。	Equilibrium Res	68	14-20	2009



The role of the superior vestibular nerve in generating ocular vestibular-evoked myogenic potentials to bone conducted vibration at Fz

S. Iwasaki^a, Y. Chihara^a, Y.E. Smulders^b, A.M. Burgess^c, G.M. Halmagyi^d, I.S. Curthoys^{c,*}, T. Murofushi^a

^a Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

^b Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

^c Vestibular Research Laboratory, School of Psychology, The University of Sydney, A 18, Camperdown, Sydney, NSW 2006, Australia

^d Department of Neurology, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, NSW, Australia

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 17 December 2008

Available online 10 February 2009

Keywords:

Vestibular
Otolith
Utriclar
Saccular
Inferior oblique
VOR
VEMP
oVEMP
Vestibulo-ocular

ABSTRACT

Objective: The n10 component (n10) of the ocular vestibular evoked myogenic potential (oVEMP) to brief bone conducted vibration (BCV) of the forehead at Fz is probably caused by the vibration selectively activating vestibular otolithic receptors. If the n10 is due primarily to utricular activation then diseases which affect *only* the superior division of the vestibular nerve (SVN) should reduce or eliminate n10.

Methods: The n10 component of the oVEMP was measured in 13 patients with unilateral SVN but with inferior vestibular nerve function preserved.

Results: We compared the n10 to BCV of these 13 SVN patients to previously published data for healthy subjects and patients after complete unilateral vestibular loss. We found that in 12 out of the 13 patients with SVN, n10 was markedly reduced or absent under the contralesional eye.

Conclusion: Since all utricular afferents course in the superior vestibular nerve and in 12/13 of these patients the n10 was reduced we conclude that the n10 component of the oVEMP to BCV is probably mediated by the superior vestibular nerve and probably due to activation of mainly utricular receptors.

Significance: The n10 appears to be a simple new test of superior vestibular nerve and probably mainly utricular function.

© 2008 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Vestibular stimulation elicits myogenic potentials (VEMPs) which are now in wide use for evaluating vestibular function (Welgampola, 2008, for a recent review). Intense air conducted sounds (ACS) e.g. clicks or tone bursts delivered by a headphone, result in a short latency ipsilateral cervical VEMP (cVEMP) consisting of a brief positivity (p13), in surface electrodes over the stretched sternocleidomastoid (SCM) muscles (Colebatch et al., 1994; see Welgampola, 2008, for a review). Physiological and clinical evidence (McCue and Guinan, 1994, 1997; Murofushi et al., 1995; Murofushi

and Curthoys, 1997; Welgampola and Colebatch, 2005) supports the interpretation that cVEMPs show saccular and inferior vestibular nerve function (Colebatch et al., 1994; Tsubota et al., 2007; Welgampola, 2008).

A new vestibular evoked myogenic potential has recently been reported (Rosengren et al., 2005; Jombik and Bahyl, 2005; Todd et al., 2007; Iwasaki et al., 2007, 2008a,b; Chihara et al., 2007). It is a potential recorded from surface electrodes beneath the eyes in response to BCV or ACS and it is called the ocular vestibular evoked myogenic potential (oVEMP). When BCV such as brief light taps with a tendon hammer or short duration (6 or 7 ms) tone bursts of 500 Hz are delivered to the midline of the forehead at the hairline (the point designated as Fz or aFz (Oostenveld and Pramstra, 2001)), by a bone conduction vibrator, and the subject or patient is looking up, surface electrodes beneath both eyes show a series of negative-positive waves with an initial small (~10 µV), short latency negative (excitatory) component with a latency of 10 ms to peak, and identified as n10 (Iwasaki et al., 2007, 2008a,b). The n10 of the oVEMP to Fz BCV stimulation shows substantial differences in amplitude between subjects, but is repeatable within subjects (Iwasaki et al., 2008a). The average n10 amplitude and latency depend on the stimulus waveform used

Abbreviations: AR, asymmetry ratio for the relative size of the n10 of the oVEMPs for the two eyes; ACS, air conducted sound; BCV, bone conducted vibration; EMG, electromyogram; Fz, the location on the head in the midline at the hairline; Fz BCV, bone conducted vibration delivered to Fz; 4810, the Bruel and Kjaer Mini-Shaker; cVEMPs, cervical vestibular evoked myogenic potentials; oVEMPs, ocular vestibular evoked myogenic potentials; n10, the initial negative potential in the oVEMP response at latency of around 10 ms; MT +, Mini Tap + a positive (condensation) tap delivered by a 4810 Mini-Shaker; MTB, Mini Tone Burst, a tone burst (500 Hz for 7 ms) delivered by the Mini-Shaker; SVN, superior vestibular neuritis; UVL, unilateral vestibular loss.

* Corresponding author. Tel.: +61 2 9351 3570; fax: +61 2 9036 5223.

E-mail address: ianc@psych.usyd.edu.au (I.S. Curthoys).

but for Fz stimulation by 500 Hz tone bursts lasting 6 or 7 ms the average amplitude is $8.47 \mu\text{V} \pm 4.02 \text{ sd}$ and the average latency from stimulus onset to n10 peak is $10.27 \text{ ms} \pm 0.08 \text{ sd}$ (Iwasaki et al., 2008a). The amplitude decreases and latency increases with age (Iwasaki et al., 2008a). For Fz BCV stimulation, the amplitude of n10 is about equal beneath both eyes. The symmetry of n10 is quantified by the asymmetry ratio (AR) of n10 amplitude: $(\text{AR}) = \frac{(\text{larger} - \text{smaller})}{(\text{larger} + \text{smaller})} \times 100$ which in 67 healthy subjects aged between 20 and 84 was on average $11.73\% (\pm 8.26 \text{ sd})$ (Iwasaki et al., 2008a).

The n10 is of vestibular origin since patients with bilateral vestibular loss but with normal (or near normal) hearing and trigeminal and facial nerve function do not show n10 potentials to Fz BCV (Iwasaki et al., 2008a; Rosengren et al., 2005). Since these patients had near normal hearing but no n10, n10 is not an auditory response. The absence of n10 in these patients also shows that n10 is not due to a blink response or facial nerve activation and that is further confirmed because the onset latency of the n10 to Fz stimulation is shorter than the onset latency of a blink (Iwasaki et al., 2008a). Conversely patients with no hearing but remaining vestibular function show typical n10 responses (Rosengren et al., 2005).

Measures of the vibration stimulus at the mastoid close to the vestibular receptors using miniature linear accelerometers on the skin over the mastoids in response to Fz BCV stimulation show that both ears receive simultaneous and approximately equal linear acceleration stimuli (Iwasaki et al., 2008a). Otolithic vestibular receptors and afferents are sensitive to linear acceleration, and in guinea pigs it is irregular primary otolithic afferents which are selectively activated by BCV (Curthoys et al., 2006), whereas in contrast very few canal neurons are activated by vibration. In that study some of the neurons activated by BCV were in the superior vestibular nerve and originated from the utricular macula, around the region of the striola. On the basis of these and other results it is argued that n10 to Fz BCV likely reflects otolith-ocular activation including utriculo-ocular activation (Iwasaki et al., 2007, 2008a,b).

Suzuki et al. (1969) showed in cats that high frequency electrical stimulation of the nerve from the utricular macula caused a complex eye movement response in which many eye muscles were activated, including the contralateral inferior oblique (IO) and contralateral inferior rectus (IR), but not the ipsilateral IO and IR. Since BCV likely activates otolithic receptors, including utricular receptors, in human subjects and patients, it follows that activation of the otolithic receptors in humans would be expected to result in similar activation of the contralateral IO and IR muscles. A result consistent with that expectation is that as the subject or patient looks up during Fz BCV stimulation so their eye position in the orbit is elevated, the IO and IR muscles are stretched and the belly of the IO is brought closer to the recording electrodes (Rosengren et al., 2005; Iwasaki et al., 2007, 2008a) and the size of n10 of the oVEMP correspondingly increases (Rosengren et al., 2005; Iwasaki et al., 2008a).

Patients with complete surgical unilateral vestibular loss (uVL) for schwannoma have an asymmetrical n10 response – the n10 beneath the eye on the side of the healthy ear is decreased or absent, whereas the n10 beneath the eye on the side of the affected ear is of normal or near normal amplitude (Iwasaki et al., 2008b). The average asymmetry ratio for 11 patients with complete unilateral surgical vestibular loss was found to be $75.03\% \pm 16.32 \text{ sd}$ (Iwasaki et al., 2008b) which is significantly greater than the $11.73\% \pm 8.26 \text{ sd}$ reported for 67 unselected healthy subjects (Iwasaki et al., 2008a). The large reduction of the n10 under the contralesional eye in uVL patients shows that the n10 component of the oVEMP is a crossed vestibulo-ocular response (Iwasaki et al., 2007, 2008b).

In this study we asked if it is possible to identify which division of the vestibular nerve and so which region of the otoliths is primarily responsible for n10 to Fz BCV. We used the known neuroanatomy of the peripheral vestibular system in humans (de Burlet, 1924, 1929) in order to derive our hypotheses. Fig. 1 shows schematically the afferents from each vestibular sensory region and how they are divided between the superior vestibular nerve and the inferior vestibular nerve. Afferents from the horizontal and anterior semicircular canals and from the utricular macula course solely in the superior division. However afferents from the saccular macula divide: those from the “hook” region of the saccular macula course in the superior division, whereas those from the elongated “shank” region of the saccular macula travel in the inferior division, together with afferents from the posterior semicircular canal (de Burlet, 1924, 1929).

Vestibular neuritis may affect the entire vestibular nerve or each division of the vestibular nerve separately (Aw et al., 2001; Fetter and Dichgans, 1996; Goebel et al., 2001; Gianoli et al., 2005; Murofushi et al., 1996). In patients with superior vestibular neuritis (SVN) horizontal canal and anterior canal function are reduced or absent, as shown by reduced or absent calorics and ipsilesional head impulse responses in the plane of the horizontal and anterior canal (Halmagyi and Curthoys, 1988). In such patients it is likely that the utricular afferents coursing in the superior vestibular nerve also have absent or reduced function. However in SVN patients the function of the inferior division of the vestibular nerve is spared, as shown by normal head impulse responses for stimulation in the plane of the posterior canal and also normal ipsilateral cervical vestibular evoked myogenic potentials (Welgampola, 2008).

We reasoned that if n10 of the oVEMP is primarily due to utricular functioning, then patients with unilateral SVN should show asymmetrical n10 responses to Fz BCV stimulation with the n10 response under the eye contralateral to the affected ear being greatly reduced or absent, but the n10 response under the eye ipsilateral to the affected ear should be of normal amplitude. It is important to stress that there needs to be good evidence that these SVN patients have normal ipsilateral cVEMPs to air conducted

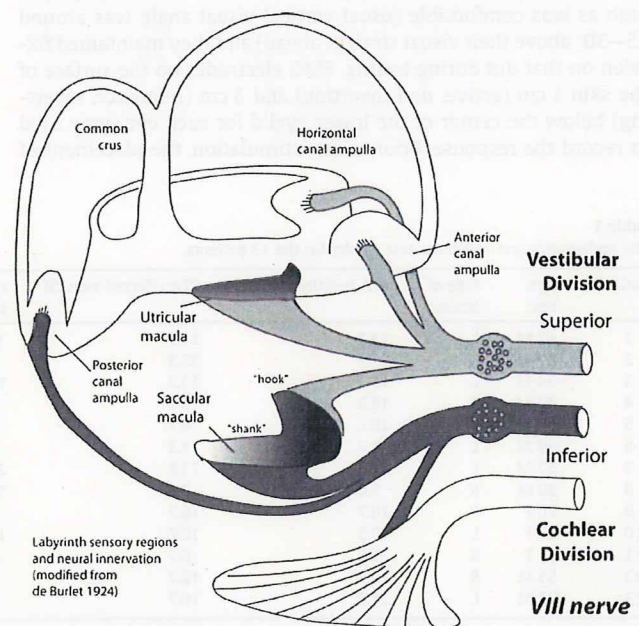


Fig. 1. Schematic illustration of the neural innervation of labyrinthine sensory regions, modified from de Burlet (1924). See text for details.

clicks or tone burst stimulation of the affected ear, since it has already been shown (Iwasaki et al., 2007) that total loss of the vestibular nerve on one side produces an asymmetric n10 response.

In this study we compared the results of SVN patients with previously published data of oVEMP asymmetry ratios in unselected normal healthy subjects (Iwasaki et al., 2008a), and previously published data of patients with complete unilateral vestibular loss (Iwasaki et al., 2008b). The methods used in this study were identical to those used previously by our group.

2. Patients and methods

Thirteen patients identified as having superior vestibular neuritis according to the criteria below were tested, 3 in Australia and 10 in Japan using the same procedures in both locations. Table 1 summarizes the relevant characteristics of audiometry and vestibular test results of the 13 patients. Most patients were tested in the acute stage of superior vestibular neuritis. The criteria for selecting the patients with superior vestibular neuritis were: (1) that they had absent or markedly reduced horizontal canal function (absent or reduced caloric responses and the presence of a head impulse sign for horizontal head rotations towards the affected ear (Halmagyi and Curthoys, 1988)) indicating the superior vestibular nerve was not functional; (2) that cVEMPs were still present in response to air-conducted sound stimulation of the affected ear indicating that those saccular otolithic afferents coursing in the inferior vestibular nerve were still functional; (3) absence of auditory signs (Nadol, 1995). The data for Fig. 2 below was obtained from one healthy subject (ISC). All procedures were in accordance with the Helsinki declaration and were approved by the University of Sydney Human Ethics Committee or the University of Tokyo Human Ethics Committee and patients gave informed consent.

We have previously described our methods in detail (Iwasaki et al., 2007, 2008a). In brief, while the subjects lay supine and looked upwards (towards the top of their head), oVEMP potentials were recorded from surface EMG electrodes below the eyes and were amplified by AC-coupled differential amplifiers (bandwidth 20–500 Hz) sampled at 20 kHz for a period of 50 ms from stimulus onset and averaged ($n = 50$ presentations). During testing the subject looked up at a small fixation dot about 2 m from the eyes, as high as was comfortable (usual vertical visual angle was around 25–30° above their visual straight ahead) and they maintained fixation on that dot during testing. EMG electrodes on the surface of the skin 1 cm (active, non-inverting) and 3 cm (reference, inverting) below the center of the lower eyelid for each eye were used to record the response. Prior to any stimulation, the placement of

the electrodes and the symmetry of the EMG responses was verified by ensuring that as the subject made small (5°) vertical saccades above and below the fixation point the EMG for the two eyes was about equal in amplitude (Iwasaki et al., 2008a).

The point of the pre-test saccade calibration was to ensure that the polarities of the EMG electrodes were correct and that the amplitudes of the EMGs were approximately equal in both eyes before any experimental stimulation. Clearly it would be easy to get asymmetries and differences in EMG responses between the two eyes (even absent responses) to Fz stimulation if the electrodes were inadequately placed or an amplifier was not working. The presence of equal EMG responses in both eyes during pre-test saccades shows that the electrode polarities and placement are correct, and the amplification is adequate.

The BCV stimuli were either 6 or 7 ms tone-bursts of 500 Hz vibration delivered by a hand-held 4810 mini-shaker (Bruel and Kjaer, Naerum, Denmark), fitted with a 2 cm long bolt (M4) terminated in a bakelite cap 1.5 cm in diameter placed on the forehead at the hairline, in the midline (Fz). For cVEMPs the EMG electrodes were placed over the SCM and the patient contracted the SCM during testing, by lifting their head off the pillow. The air conducted stimuli for cVEMPs were 95dBnHL clicks (0.1 ms) delivered monaurally by Telephonics TDH 49 headphones.

The 4810 was driven by computer generated signals (condensation square waves of 0.1 ms duration (called here Mini Tap + abbreviated to MT+) or brief shaped 500 Hz tone bursts, lasting a total of 6 or 7 ms including a 2 ms rise and 2 ms fall with a zero crossing start (called here Mini Tone Bursts, abbreviated to MTB); the repetition rate was 3 per s. A linear accelerometer on the shaft of the mini-shaker showed that the peak acceleration was about 20g and measures at the mastoids showed that the stimuli were attenuated by a factor of 100 (Iwasaki et al., 2008a). The mini-shaker weighs approximately 1 kg and the weight of the shaker was used to standardize the force used in all subjects. It was hand-held but the operator simply maintained its near-vertical orientation, and did not force the shaker against Fz. To minimize electrical artifacts, the case of the mini-shaker was grounded and the mini-shaker signal leads were shielded and connected to power ground. Flexible shielded cable was used for the electrode leads and these latter shields were led to the reference electrode on the subject.

The amplitudes of all myogenic potentials were measured from baseline to peak. The values are expressed below as mean \pm standard deviation or \pm two-tailed 95% confidence intervals (Winer et al., 1991). The significance level was set at 0.05. We calculated the asymmetry ratio (AR) for n10 amplitude for all patients using

Table 1
The audiometry and vestibular test results for the 13 patients.

Patient	Age, sex	Side of lesion	PTA healthy side dB	PTA affected side dB	cVEMP amplitude, healthy side (μ V)	cVEMP amplitude, affected side (μ V)	CP (%)	n10 AR (%)	Time interval
1	47 M	L	13.3	11.7	121	114	65	70.2	8 days
2	62 M	R	21.7	23.3	89	68	100	89.6	15 days
3	54 M	L	11.7	13.3	151	176	100	81.0	18 days
4	42 M	R	18.3	16.7	68.5	73.6	50	46.9	16 days
5	62 F	L	10.0	6.7	87	103	100	62.5	28 days
6	49 M	L	6.7	8.3	54	53	70	57.8	6 days
7	57 M	L	16.3	13.8	206	192	65	70.9	9 days
8	30 M	R	5.0	3.3	152	125	100	69.0	27 days
9	70 F	R	16.7	16.7	99	79	50	68.5	35 days
10	37 F	L	12.5	10.0	154	125	69	6.2	10 days
11	37 F	R	8.3	6.7	46.5	39.5	86	70.6	7 weeks
12	55 M	R	16.7	12.7	84.8	87.8	63	57.9	1 day
13	72 M	L	21.7	16.7	30	173	100	90.6	3 years

PTA is the average of the pure tone threshold for tones at 500 Hz, 1 kHz and 2 kHz. CP is canal paresis score. AR is n10 Asymmetry Ratio. Time interval refers to the delay between diagnosis and oVEMP test.

* Patient 10 showed symmetrical no responses to Fz BCZ stimulation, and is discussed further in Section 4.1.

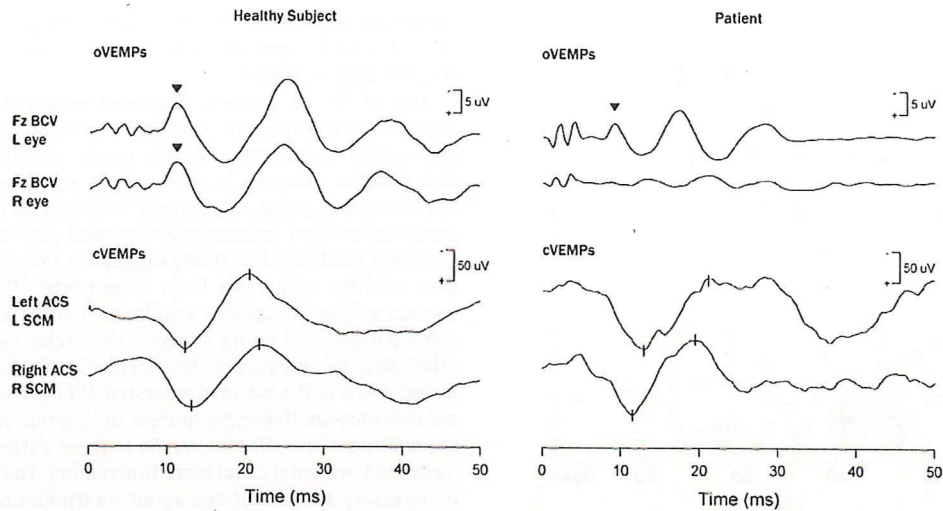


Fig. 2. Recordings of oVEMPs (upper traces) and cVEMPs (lower traces) from a healthy subject (left panels) and from a patient with left superior vestibular neuritis (right panels). In each record the stimulus onset occurred at time 0. In the healthy subject bone-conducted vibration at Fz by a short tone burst causes a symmetric oVEMP recorded by electrodes under each eye, with approximately equal amplitude n10 components (arrowheads). In contrast the same Fz stimulus causes an asymmetric n10 component of the oVEMP response in the patient: there is a clear n10 recorded from beneath the ipsilesional eye, whereas there is no detectable n10 from beneath the contralesional eye. In both individuals in response to unilateral air-conducted sound there are clear cVEMPs (cf. around p13) from the SCM indicating that the otolithic receptors of the inferior vestibular nerve (saccular receptors and their afferents) of both labyrinths are functional in both the healthy subject and this patient.

a version of the standard Jongkees formula for asymmetry calculations in vestibular testing:

$$\text{Asymmetry Ratio (AR)} = \frac{(\text{larger n10} - \text{smaller n10})}{(\text{larger n10} + \text{smaller n10})} \times 100.$$

3. Results

The averages from one healthy subject and one patient (Fig. 2) show the main features of the responses. Unilateral high intensity air-conducted clicks produce a cVEMP: there is a brief positivity (inhibition) peaking at about p13 in the ipsilateral tensed SCM. In healthy subjects oVEMPs recorded from beneath the eyes in re-

sponse to brief BCV at Fz consist of an initial small negativity peaking at about 10 ms after stimulus onset (n10) – see Fig. 2. In healthy subjects the amplitude of the n10 is approximately equal for both eyes (Iwasaki et al., 2008a).

All 13 patients with SVN showed cVEMP responses to air conducted sound on the affected side indicating that the saccular otolithic receptors and their afferents, predominantly in the inferior vestibular nerve, were functional (Table 1). However 12 of the 13 patients meeting the criteria of having SVN had an asymmetric oVEMP response with the n10 component being markedly reduced or absent under the eye opposite the affected side. Superimposed averaged records for 4 of these patients and averages (± 1 sd) are shown in Fig. 3. One patient diagnosed with SVN (#10) had cVEMPs but also symmetrical n10 responses to Fz BCV stimulation (AR of only 6.2%).

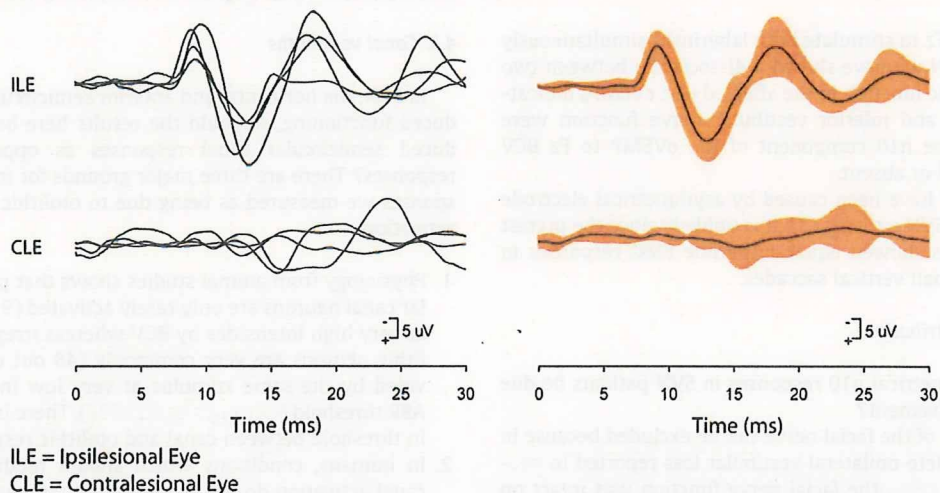


Fig. 3. Examples of n10 responses: superimposed averaged records from 4 patients who met the criteria for being diagnosed as having superior vestibular neuritis. Right panel: means, ± 1 standard deviation for the superimposed records. The n10 component of the oVEMP is present under the ipsilesional eye (consistent with the crossed activation found in earlier studies (Iwasaki et al., 2007, 2008b), and very small or absent under the contralesional eye.

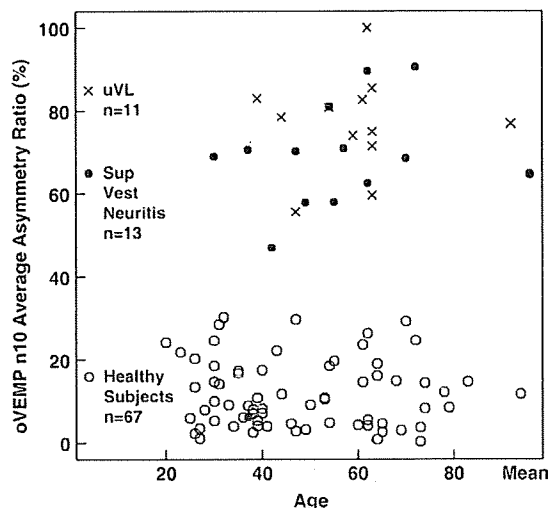


Fig. 4. The asymmetry ratio of all 13 patients with superior vestibular neuritis (filled circles) plotted as a function of age. Also on this graph are the data points from earlier published data from our laboratories showing the asymmetry ratios of 67 healthy subjects (open circles—Iwasaki et al., 2008a) and 11 patients with complete unilateral vestibular loss (crosses—Iwasaki et al., 2008b). The means and 95% confidence intervals are shown at the right and include the data from the 37-year-old SVN patient who had an asymmetry ratio of 6.2. The similarity of the results for SVN and uVL patients is clear.

Fig. 4 shows the ARs of patients in this study with superior vestibular neuritis (filled circles) together with the ARs of healthy subjects (open circles) and patients with complete unilateral vestibular loss (crosses) from previously published data (healthy subjects, Iwasaki et al., 2008a; patients with unilateral vestibular loss, Iwasaki et al., 2008b).

The average AR for all the SVN patients was $66.96\% \pm 16.72$ (sd) which was significantly greater than the previously published average AR value for unselected normals ($11.73\% \pm 8.26$ (sd)) (Iwasaki et al., 2008a) and not significantly different from the previously published average AR of 11 patients with complete unilateral vestibular loss ($75.02\% \pm 16.32$ (sd)) (Iwasaki et al., 2008b).

4. Discussion

By using BCV at Fz to stimulate both labyrinths simultaneously in patients with SVN we have shown a dissociation between two indicators of otolithic function in the affected ear: cVEMPs indicating intact saccular and inferior vestibular nerve function were present, whereas the n10 component of the oVEMP to Fz BCV was greatly reduced or absent.

Could this result have been caused by asymmetrical electrode placement in these SVN patients? That is unlikely since the pretest saccadic calibrations showed equal amplitude EMG responses in both eyes during small vertical saccades.

4.1. Facial nerve contribution

Could the asymmetrical n10 responses in SVN patients be due to facial nerve involvement?

The contribution of the facial nerve can be excluded because in patients with complete unilateral vestibular loss reported in Iwasaki et al. (2007, 2008b), the facial nerve function was intact on both sides, whereas in response to Fz BCV the n10 beneath the eye on the contralesional side decreased or disappeared and a similar result was found here. We conclude that facial nerve function

cannot be responsible for n10 since in these SVN patients facial nerve function is present bilaterally whereas (contralesional) n10 was reduced or absent.

One of the 13 patients diagnosed with SVN had cVEMPs but showed symmetrical n10 responses to Fz BCV stimulation. There are various possibilities for this result, including the possibility that otolithic afferents in the superior nerve were not affected—for example that the patient may have had an isolated horizontal canal dysfunction. Interestingly the canal paresis score for this patient was relatively low (69%) suggesting that the superior vestibular neuritis may have been incomplete. There are probably various grades of superior vestibular neuritis so that whereas in some patients the entire superior vestibular nerve is affected, in other patients only part of the superior vestibular nerve may be affected. Some of the patients we tested did have some horizontal canal function—as shown by modest nystagmus velocities to caloric stimulation of the affected ear. So in these patients some afferents from the horizontal canal were functioning. That being the case, it is necessary to be cautious about interpretation of the utricular contribution to the results of patients with SVN, since in some SVN patients the utricular nerve may be wholly or partially spared. The clearest evidence comes from patients where the function of the entire superior vestibular nerve has been compromised—absent calorics, head impulse sign for ipsilesional head rotations. In our data such patients with 100% CP demonstrate a clear decrement in the n10 on the contralateral side. Presence of the head impulse sign (Halmagyi and Curthoys, 1988) for head rotations in the plane of the anterior canal would add additional weight to the probability of complete loss of function of the superior vestibular nerve and thus the probable loss of utricular nerve function.

4.2. Why is the asymmetry ratio not 100% in patients with SVN?

When we measured the actual n10 potentials of the SVN patients we found that there was a (very small) potential present at n10 on the contralesional side in a number of them. In some patients there was no detectable response, but in others a small n10 potential was present so that their asymmetry ratio was in one case only 46.9%. In fact the AR values in these SVN patients are very similar to the values reported after complete unilateral vestibular loss, where there was a very small n10 beneath the contralesional eye to Fz BCV stimulation (Iwasaki et al., 2008b). One possibility which is consistent with both results is that the otolith-ocular pathway may not be completely crossed.

4.3. Canal vs otoliths

In SVN, the horizontal and anterior semicircular canals have reduced functioning, so could the results here be due to those reduced semicircular canal responses as opposed to otolithic responses? There are three major grounds for interpreting the responses we measured as being due to otolithic rather than canal activation.

1. Physiology from animal studies shows that primary semicircular canal neurons are only rarely activated (9 out of 189 tested) at very high intensities by BCV whereas irregular primary otolithic neurons are very commonly (48 out of 58 tested) activated by the same stimulus at very low intensities—close to ABR threshold (Curthoys et al., 2006). There is a large difference in threshold between canal and otolithic responses to BCV.
2. In humans, conditions which should modulate semicircular canal activation do not influence n10 amplitude. For example, in healthy subjects there is no detectable difference in n10 amplitude between head free and head fixed conditions (Iwasaki et al., 2008a).