

37. メニエール病としてフォローされていた内リンパ嚢腫瘍例

落合敦¹⁾, 長沼英明²⁾, 中川貴之¹⁾, 中座資実¹⁾, 徳増厚二¹⁾, 岡本牧人¹⁾

1) 北里大学医学部耳鼻咽喉科学

2) 北里大学医学部、新世紀医療開発センター、先端医療領域開発部門、神経耳科学

[はじめに]

ストレスとメニエール病の関係について明確な解答はいまだ得られていない。その理由として、同じストレス源（仕事、職場内の人間関係、家族問題、受験など）に対してストレスを強く感じる人と感じない人がいるのでストレス源のみでストレスを定量化することはできないことが第一に挙げられる¹⁾。しかし、多くのメニエール病患者を診ているとストレスが原因で症状が増悪するメニエール病患者によく遭遇する。昨年の報告会において私達は中学受験がストレスと考えられるメニエール病と題して発表した。今回、私達はその症例と経過が類似していたためメニエール病として follow up されていた内リンパ嚢腫瘍例を経験したので報告する。

[症例]

症例は13歳の女性。11歳のときに中学受験のため塾に通っていたが、さらに別の塾にも通い出した頃から左難聴と耳閉感を伴う数十分～数時間持続する回転性めまいを繰り返すことを主訴に某総合病院を受診した。初診時の標準純音聴力検査では左低音域の閾値上昇を認めた（図1）。頭部単純MRI検査を施行したところ異常を認めなかった。まずはイソソルビドとベタヒスチンメシル酸塩による薬物治療を開始したが改善を認めなかった（図2）。したがって、北里大学病院で施行している水分摂取療法²⁾と適度な有酸素運動³⁻⁷⁾を勧め、その導入のための検査および指導を目的に北里大学病院に入院した。退院後は著者が外勤で行っている紹介元の某総合病院で follow up していたが、特に学校ではあまり摂取できず、適度な有酸素運動もする時間はなく、やはり改善を認めず受験が近付くにつれさらに増悪した。しかし、中学受験を終えると聴力は改善し（図3）、その後も聴力は正常範囲内に保たれており回転性めまいも起きていなかった。遠方まで通学していることやクラブ活動もあるため受診は長期休暇ごとにしたところ前回の受診から4か月後に左顔面神経麻痺が出現し受診した。顔面神経麻痺の程度は柳原法にて22点/40点であり、標準純音聴力検査の結果は伝音難聴を呈していた（図4）。鼓膜を観察すると左前下象限を中心に青味がかっていた。聴器単純CT検査を施行したところ左頸静脈孔から乳突蜂巣、鼓室にかけて骨破壊を伴う腫瘤影を認めた（図5）。その後、某大学病院に紹介され精査されたところ家族歴はなく、von Hippel-Lindau (VHL) 遺伝子は検出されなかった。しかし、副腎に褐色細胞腫を認め小児外科にて先行して摘出術が行われた。その1か月後に耳鼻咽喉科と脳神経外科と共同で手術を行う予定であったが、手術直前にインフルエンザに罹患し延期されたが、その3週間後に手術が行われた。病理診断は乳頭腫であった。現在（本報告書記載時）某大学病院に入院中であり、術後経過は良好とのことである。

[考察]

1984年にHassardら⁸⁾は、メニエール病と診断された患者に内リンパ嚢シャント手術を行った際にリンパ嚢上皮から発生した易出血性の乳頭腫様の腫瘍を偶然に発見し報告した。その後1986年にHeffnerら⁹⁾が、内リンパ嚢から発生したと考えられた側頭骨腫瘍20例を報告し内リンパ嚢腫瘍という疾患概念を提唱した。

内リンパ嚢腫瘍の特徴として、①女性に多い、②一側の難聴を主訴とするが、ときに顔面神経麻痺を伴う、③側頭骨の浸潤性の強い腫瘍であるが遠隔転移はしない、④画像的には錐体骨後面の虫食い状骨破壊所見がみられ、非常に血管成分に富む腫瘍である、⑤組織学的に乳頭腫と診断される、などが挙げられる¹⁰⁾。本症

例は上記の特徴を満たしていた。

内リンパ嚢腫瘍は VHL 病に合併することがあるが、Bambakidis ら¹⁾によると内リンパ嚢腫瘍 149 例において VHL 病合併例が 46 例、VHL 病非合併例が 103 例であり、孤発性に生じる例がより多くみられる。VHL 病合併例は平均年齢がより若く、両側に腫瘍を生じる症例が比較的多い傾向にある。本症例では某大学院にて精査された結果、内リンパ嚢腫瘍の他に、副腎に褐色細胞腫が認められたが網膜や中枢神経に血管芽腫は認められず、家族歴はなく、VHL 遺伝子は検出されなかったことなどから VHL 病非合併例の孤発性であった。

本症例の聴力変動に関しては、①受験前後は聴力が変動しており、特に受験後は正常範囲内に回復している、②初診直後の MRI では腫瘍は認められなかった、③低音障害が主体の感音難聴であった、などからメニエール病が受験によるストレスにより増悪し、経過中に内リンパ嚢腫瘍が生じたと考えられる。しかし、以前から内リンパ嚢腫瘍が存在していたとも考えられる。存在していたとしても画像には写らないぐらいの極めて小さな腫瘍であったと考えられるが、内リンパ嚢の機能には多少なりとも影響を及ぼし、内リンパ水腫を形成しメニエール病と同様の症状を呈していたとも考えられる。

いづれにしても内リンパ嚢腫瘍が急激に増大し周囲へ浸潤し、伝音難聴や顔面神経麻痺を呈するに至ったと考えられる。

本症例を通じての問題点として、①再診時期が妥当であったか、②再診時の診療内容に不備はなかったか、などが挙げられる。①の再診時期は、自覚症状はなく、そのことに一致する標準純音聴力検査の結果であり安定していたこと、遠方まで通学していること、クラブ活動を休めないことなどから学校が長期休暇ごとに延ばしてしまった。しかし、現実的には学生の場合、病状が安定していれば同様の方針とすることが多いと思われる。水分摂取療法導入後は、自覚症状が出現した場合にはイソソルビドとベタヒスチンメシル酸塩を頓服とし早目に受診するよう指示している。本症例でも頓服したが難聴は自覚的に不変であり、受験前後のように改善するだろうと思い受診せずに様子を見ていたとのことであった。そのため早期発見が遅れてしまった。②の再診時の診療内容は、診察前に標準純音聴力検査を施行し、その後診察室にて両脚直立検査、足踏検査、各種眼振検査を施行している。伝音難聴を呈していなければ鼓膜の観察は行っていない。もし毎回観察し、鼓膜が青味がかっている所見を認めていたら早期発見に繋がっていたかもしれない。しかし、鼓膜越しに透見できる時点でかなり進行していることになる。

[結語]

メニエール病はストレスなどで増悪することは周知の事実であるが、その固定観念に捉われメニエール病としてフォローされていた内リンパ嚢腫瘍例を報告した。伝音難聴や顔面神経麻痺を呈しないと本腫瘍を疑わないかもしれないが、難治性のメニエール病の中に小さな本腫瘍が潜んでいるかもしれないことを頭の片隅に留めておく必要があると考えられた。

[参考文献]

- 1) 山下裕司, 菅原一真, 下郡博明, 他: メニエール病患者の行動特性について —アンケートによるストレスの定量化—. *Equilibrium Res* 57: 428 – 434, 1998
- 2) Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, et al.: Water may cure patients with Meniere disease. *Laryngoscope* 116: 1455 – 1460, 2006
- 3) 高橋正紘: 有酸素運動で著明に改善したメニエール病進行例の一例. *Otology Japan* 18: 126 – 130, 2008
- 4) 高橋正紘: メニエール病に対する有酸素運動の有効性. *日本医事新報* 4471: 22 – 23, 2010
- 5) 高橋正紘: 生活指導と有酸素運動によるメニエール病の治療. *Otology Japan* 20: 727 – 734, 2010
- 6) 高橋正紘: めまいの新しい疾患概念 有酸素運動導入で一新されたメニエール病の治療と概念. *Equilibrium Res* 70: 204 – 211, 2011
- 7) 高橋正紘: ストレス対策と有酸素運動によるメニエール病治療. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 84: 997 – 1006,

2012

- 8) Hassard AD, Boudreau SF, Cron CC: Adenoma of the endolymphatic sac. J Otolaryngol 13: 213 – 216, 1984
- 9) Heffner DK: Low – grade adenocarcinoma of probable endolymphatic sac origin; a clinicopathologic study of 20 cases. Cancer 64: 2292 – 2302, 1989
- 10) 高橋光明, 大島収, 藤田豪紀, 他: 内リンパ嚢腫瘍例. 耳鼻臨床 95: 685 – 689, 2002
- 11) Bambakidis NC, Megerian CA, Ratcheson RA: Differential grading of endolymphatic sac tumor extension by virtue of von Hippel – Lindau disease status. Otol Neurotol. 25: 773 – 781, 2004

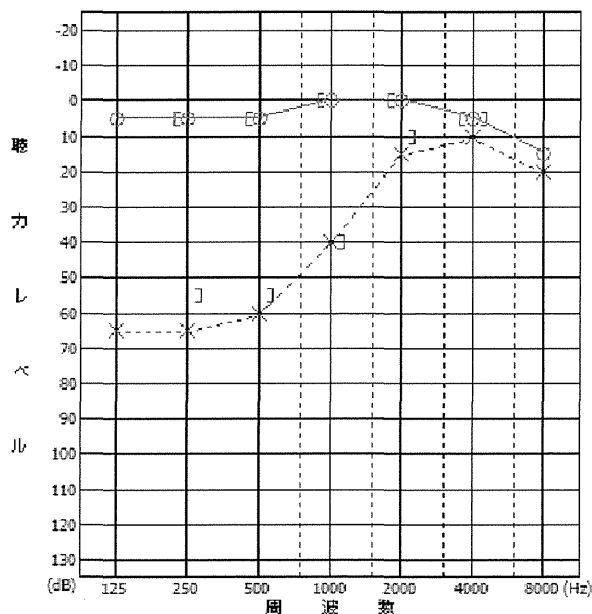


図1 初診時の聴力
左低音域の閾値上昇を認めた。

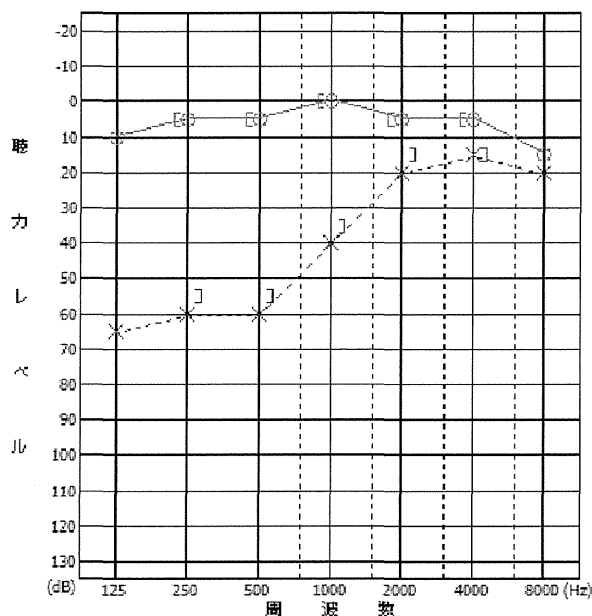


図2 薬物治療中の聴力
薬物治療を開始したが改善を認めなかった。

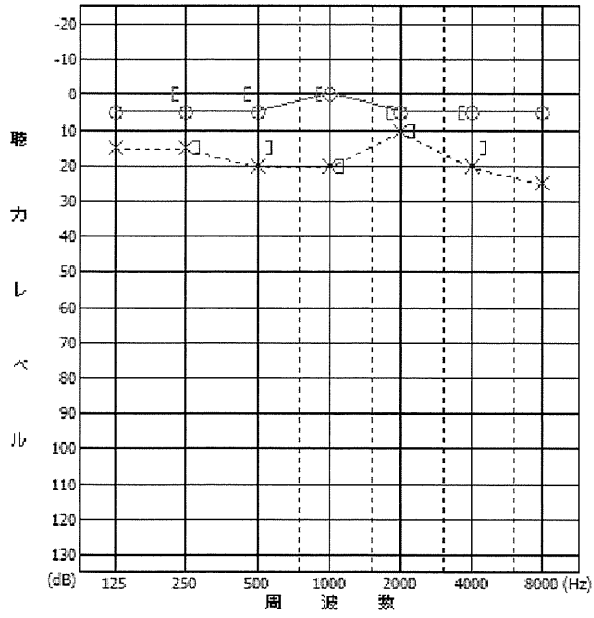


図3 中学受験終了後の聴力
聴力はほぼ正常範囲内に改善した。

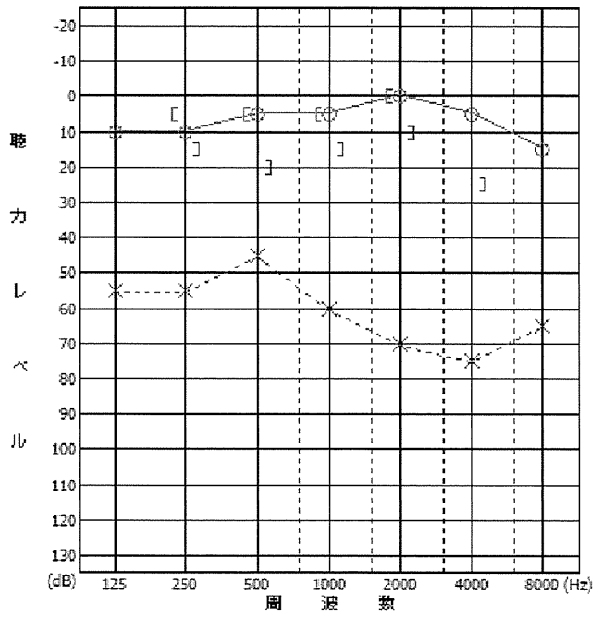


図4 左顔面神経麻痺出現時の聴力
伝音難聴を呈していた。

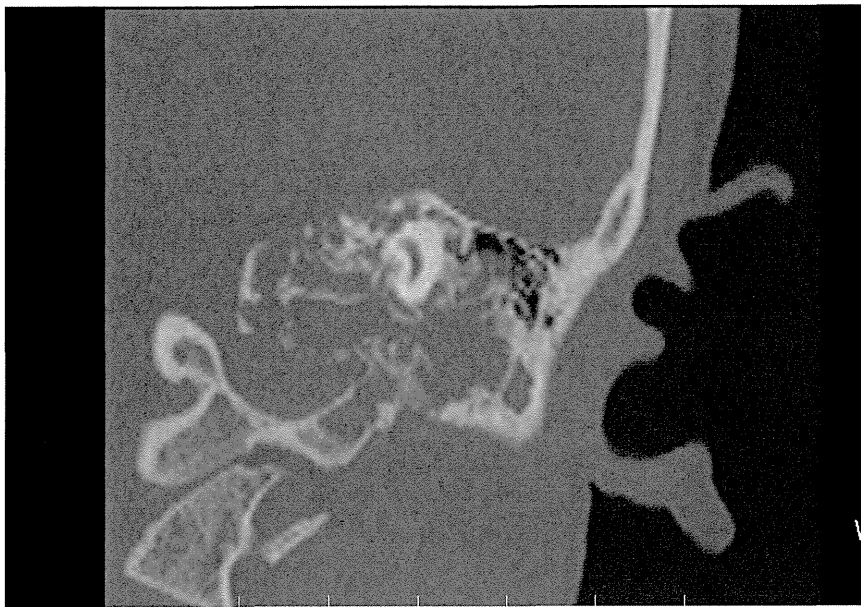
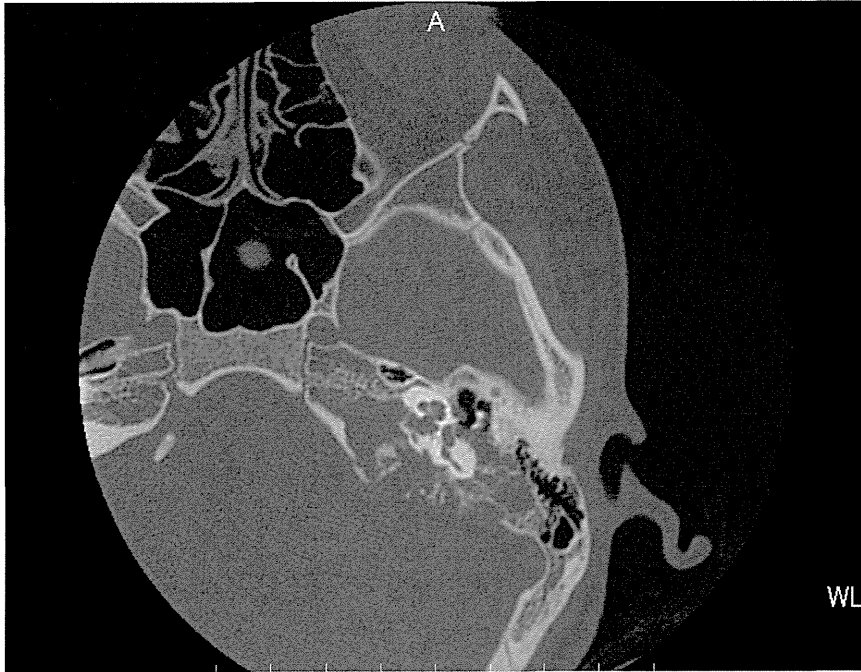


図5 聴器単純CT

上：水平断，下：軸位断

左頸静脈孔から乳突蜂巣，鼓室にかけて骨破壊を伴う腫瘤影を認めた。

38. BPPV における眼振消失・再出現のメカニズムの考察

—新しい概念“クリスタ結石症”—

大塚康司、鈴木 衛、城守美帆、稲垣太郎、清水重敬、矢富正徳、許斐氏元、近藤貴仁、小川恭生
(東京医大)

[はじめに]

BPPV では疲労現象とは別に頭位眼振検査中に眼振が突然消失することがある。その場合に頭位変換を繰り返すと眼振が再出現しやすい。半規管結石症、クプラ結石症モデルの実験中に耳石が半規管膨大部稜(クリスタ)基部に付着し、容易に遊離することが観察される。眼振の消失や出現に関係していると考えた。この病態を便宜上、“クリスタ結石症”と名づけ、モデル実験および臨床研究を行った。

[方法]

モデル実験

110-220 g のウシガエル (*Rana catesbeiana*) を使用した。エーテル麻酔後に断頭し、Suzuki ら[1]の方法に従い、リンゲル液中で骨迷路を取り出した。実体顕微鏡下に後半規管が露出するように骨を除去し、その他の膜迷路は骨包に覆われたままとした。総脚の部分で膜迷路に 0.5mm の小孔を作成した。反対側の球形囊から採取した耳石をこの小孔から半規管内に挿入した。標本の位置変換を行い、半規管内と膨大部内での耳石の可動性および接着性を観察した。クリスタ結石となった標本に対しては耳石の遊離のしやすさを検討するため、下記のように 2 種類の刺激負荷実験を行った。以前に報告した[2]クプラ結石症モデルの実験結果と比較した。すべての実験は東京医科大学動物実験倫理規則に従って行なわれた。

実験.1 (重力、n=10) : リンゲル液内で、標本をクプラとクリスタの軸が水平面になり、半規管が下方になるように固定した(図 1)。この位置を 30 分間維持した。耳石の状態を 10 分ごとに観察した。

実験.2 (振動、n=14) : リンゲル液内で、実験.1 と同様に標本を固定した。手術用ドリルを膜迷路周囲の骨包にあてることで機械的振動を与えた(図 2)。径 5 ミリのカッティングバーを使用し、振動周波数は振動分析器(Rion VA-12)で測定したところ 340Hz であった。耳石の状態を毎 10-20 秒ごとに観察した。

臨床研究

日本めまい平衡医学会診断基準化委員会編良性発作性頭位めまい症診療ガイドライン[3]に準じて後半規管型 BPPV と診断された症例を対象とした。頭位変換眼振にて後半規管型と判明した後、座位にて頭部を 45°前屈し 30 秒間保持した後に臥位にして再度眼振を観察し、眼振消失の有無を判定した。前屈位にすることにより半規管の耳石が膨大部に入りやすいと考えた。また、同様に後半規管型と判明した後、座位にて頭部を前屈せずに 30 秒間保持した後に臥位にて再度眼振を観察したものを対象群とした。

T 検定を行い $p=0.05$ 未満を有意差ありとした。

[結果]

モデル実験

実体顕微鏡下に観察したところ半規管内では耳石はスムーズに動くのに対し膨大部では停滞しやすくクリスタ基部に接着しやすかった(図 3)。クリスタ結石とクプラ結石の負荷実験では以下の結果を得た。

実験.1 (重力) : クプラ結石症モデルでは 10 標本のうち 2 標本(20%)で耳石塊は遊離し、クリスタ結石症では 14 標本のうち 11 標本(79%)で遊離した(表 1)。クリスタ結石の方がクプラ結石に較べ有意に耳石が遊離したものが多かった($p=0.015$)。

実験.2 (振動) : クプラ結石症モデルでは 14 標本全てで耳石は遊離した。遊離までの平均時間は 2 分 20.3

秒であった。クリスタ結石症でも 11 標本全てで耳石は遊離した。遊離までの平均時間は 25.5 秒であった (表 2)。クリスタ結石の方がクプラ結石に較べ有意に耳石遊離時間が短かった($p=0.0010$) (図 4)。

臨床研究

座位にて前屈した群では 20 例中 5 例 (25%)で眼振の消失を認めた。対照群では 12 例中 1 例 (8.3%)で眼振の消失を認めた。前屈群の方が眼振の消失が多い傾向はあったが有意差はなかった。

[考察]

実験では耳石は半規管内で位置変換を行うと半規管壁に沿ってスムーズに動くが、クリスタ基部では付着しやすかった。臨床的には後半規管型 BPPV 患者に座位にて前屈位をとらせた後に仰臥位の眼振が消失する症例が 25%あった。多くはないが臨床的にも膨大部で耳石が停滞すると推測された。コントロールでは 12 例中 1 例のみ眼振消失例があった。座位にしたときに半規管内を耳石が移動する速度が速くて膨大部に到達して停滞したか、半規管内で耳石が停滞(Canalith Jam [4])したかのいずれかが考えられる。いずれにしても膨大部の方が、半規管内より耳石が停滞しやすい傾向にあると考えられた。半規管内は表面平滑な壁細胞で覆われており、膨大部稜付近には半月状面、移行上皮、暗細胞部などの壁細胞とは性質を異にする部分があり (図 5)、そこで耳石が停滞しやすいと考えられる。

膨大部前庭特殊細胞の形態および機能についていくつかの報告がある。原田[5]は鳥類、ヒト、サルの半月状面の電顕的観察を行い、細胞の核上に認められる小空胞や顆粒状物質の分布からこの細胞の分泌機能の存在を示唆している。Dohlman[6]は放射性同位元素 S^{35} をハトやモルモットに投与した実験で半月状面を構成する細胞は sulfo-mucopolysaccharide を分泌することを報告し、半月状面の機能はクプラの栄養源であると報告している。相磯[7]はハトの半規管膨大部の電顕的観察を行い、半月状面を構成する細胞は、その表面が六角形で少数の微絨毛をもつ円柱状の細胞であり、ライソゾーム、分泌顆粒に富み、位置的特性からすれば直上にあるクプラに対して何らかの栄養源として役割があると推測している。また半月状面は半規管膨大部稜の側壁にのみ存在するとされていたが、膨大部稜の感覚細胞の直下に認められる従来移行上皮領域と呼ばれている部位も半月状面と同一の細胞群から成ることを確認したと報告している。

一方、暗細胞はいずれの半規管にも存在し、膨大部稜の両側に見られ、細胞表面は比較的平滑であるが、所々に種々の長さの微絨毛や分泌、あるいは吸収を示唆する細胞膜の陥入が認められる。時には matrix のやや抜けたような耳石が暗細胞表面に乗っていて、それに一致して細胞膜が彎入していることもあり、耳石は暗細胞によって吸収されると考えられている[8]。柿[9]はヒヨコの暗細胞では、その細胞形状はいずれの部位においても円柱状を呈しており、細胞質頂部に内部に電子密度の高い物質を含む飲み込み小胞と思われる顆粒様の構造物が存在したことから、Kimura[10]や Nakai と Hilding[11]が推測しているような内リンパ液のイオン調整だけではなく、内リンパ液中のタンパクあるいは糖質の調節に深く関与することが示唆されると報告した。

このように膨大部前庭特殊細胞には壁細胞と違い微絨毛や分泌腺があり、耳石が付着しやすいと考えられる。しかし重力および振動負荷実験では、耳石がクリスタに付着した方がクプラに付着した場合に較べて接着は弱かった。つまりクリスタに一度付着しても位置変換や振動により耳石が動き始める。この接着と遊離のため、眼振が一時消失してまた出現する現象が起こると考えた。BPPV では耳石の位置により半規管結石症、クプラ結石症、クリスタ結石症などに病態が変化し、それにより眼振の様式や症状も変化すると考えられた (図 6)。

[まとめ]

耳石がクリスタ基部に付着することがある (クリスタ結石症)。

クリスタ結石症はクプラ結石症に較べて耳石は遊離しやすい。

クリスタ結石症は頭位変換時に眼振が突然消失したり、再出現する現象を起こしていると考えられた。

[参考文献]

- [1] Suzuki M, Harada Y, Hirakawa H, et al.: An experimental study demonstrating the physiological polarity of the frog's utricle. Arch Otorhinolaryngol 1987; 244: 215-7.
- [2] Otsuka K, Suzuki M, Negishi M, et al.: Efficacy of physical therapy for intractable cupulolithiasis in an experimental model. J Laryngol Otol. 2013; 127: 463-7.
- [3] 渡辺行雄, 山本昌彦, 中村 正, 他: 良性発作性頭位めまい症診療ガイドライン(医師用)日本めまい平衡医学会診断基準化委員会編. Equilibrium Res 2009; 68: 218-42
- [4] Epley JM: Positional vertigo related to semicircular canalithiasis. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 1995; 112: 154-61,
- [5] 原田康夫: 前庭特殊細胞の走査電顕的観察. 耳鼻臨床 1973; 66: 1293-1300.
- [6] Dohlman G, Ormerod FC, Mclay K: The secretory epithelium of the internal ear. Acta Otolaryngol 1959; 50: 243-9.
- [7] 相磯 研一, 石山 英一: 半規管膨大部の半月状面について. 耳鼻咽喉科臨床 1995; 補冊 78: 7-16
- [8] 工田 昌矢: 神経薬理・シリーズ教育講座 前庭末梢器官の形態と機能 暗細胞,支持細胞. Equilibrium Res 1999; 58: 193-8
- [9] 柿 音高: ヒヨコ半規管膨大部前庭特殊細胞の超微形態 モルモットとの比較. 耳鼻臨床 1993; 86: 1779-90
- [10] Kimura RS: Distribution, structure and function of dark cells in the vestibular labyrinth. Ann Otol Rhinol Laryngol 1969; 78: 542-61.
- [11] Nakai Y, Hilding D: Vestibular endolymph-producing epithelium. Acta Otolaryngol 1968; 66: 120-8.

図1

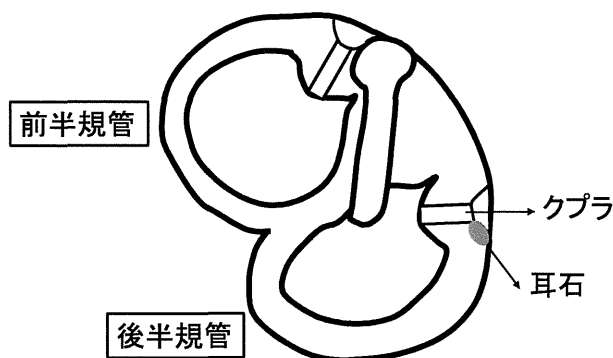


図1. 実験.1 (重力) の模式図

標本をクプラとクリスタの軸が水平面になり、半規管が下方になるように固定した。標本を30分間この位置を維持した。耳石の状態を10分ごとに観察した。

図2



図2. 実験. 2 (振動) の模式図

手術用ドリルを膜迷路周囲の骨包にあてることで機械的振動を与えた。耳石の状態を毎 10-20 秒ごとに観察した。

図3

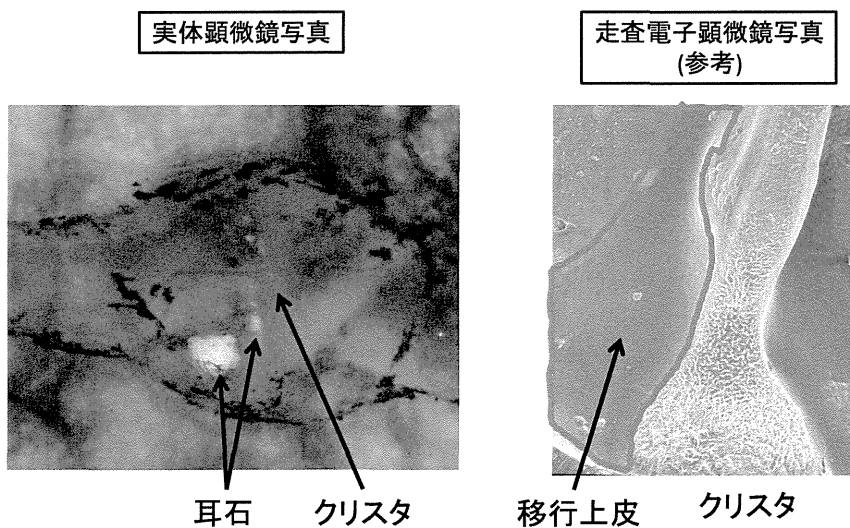


図3. 移行上皮に付着した耳石

耳石がクリスタ基部に容易に付着することが観察された。

表1

クプラ結石症

No	耳石の状態	遊離時間 (分)
1	遊離	10
2	遊離	30
3	付着	
4	付着	
5	付着	
6	付着	
7	付着	
8	付着	
9	付着	
10	付着	

クリスタ結石症

No	耳石の状態	遊離時間 (分)
1	遊離	10
2	遊離	10
3	遊離	10
4	遊離	10
5	遊離	10
6	遊離	10
7	遊離	10
8	遊離	10
9	遊離	10
10	遊離	20
11	遊離	20
12	付着	
13	付着	
14	付着	

表1. 実験 1 (重力)の結果

表2

クプラ結石症

No.	耳石の状態	遊離時間 (秒)
1	遊離	10
2	遊離	30
3	遊離	30
4	遊離	40
5	遊離	80
6	遊離	95
7	遊離	104
8	遊離	120
9	遊離	155
10	遊離	160
11	遊離	250
12	遊離	290
13	遊離	290
14	遊離	310
	平均	140.3
	2SD	±105.6

クリスタ結石症

No	耳石の状態	遊離時間 (秒)
1	遊離	10
2	遊離	10
3	遊離	10
4	遊離	10
5	遊離	10
6	遊離	10
7	遊離	20
8	遊離	20
9	遊離	30
10	遊離	50
11	遊離	100
	平均	25.5
	2SD	±27.7

表2. 実験 2 (振動)の結果

図4

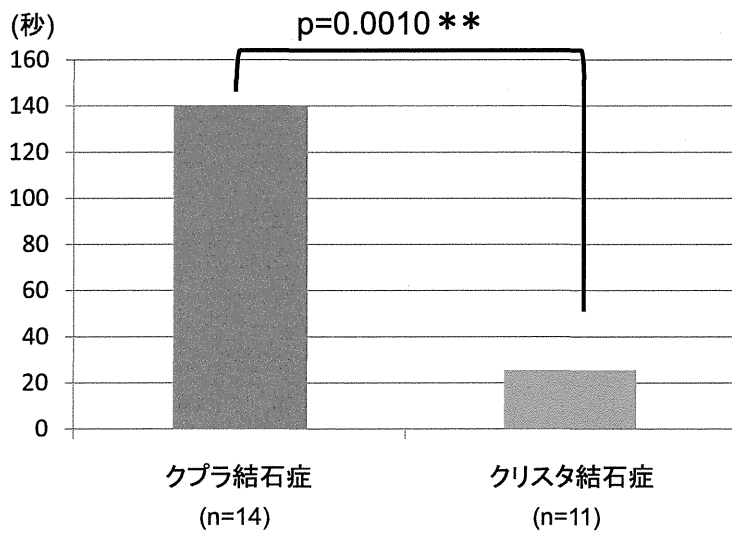


図4 平均耳石遊離時間 (振動)

振動負荷による耳石遊離時間はクリスタ結石の方がクプラ結石に較べ有意に短かった。

図5

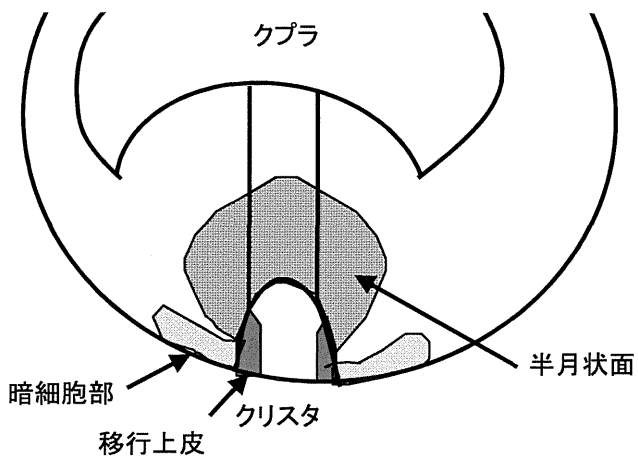


図5 半規管膨大部前庭特殊細胞の模式図

図6

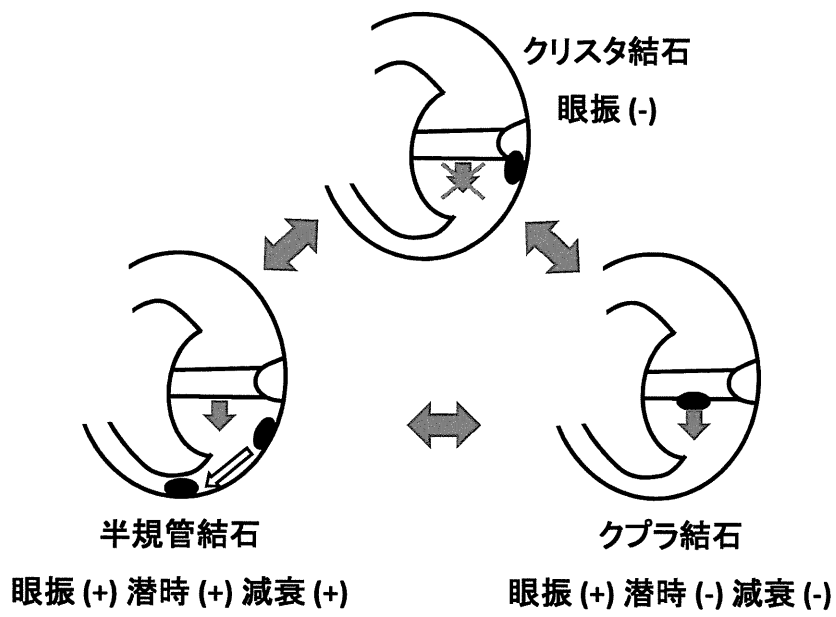


図6 耳石の位置により病態が変化すると考えられた。

39. 摘出後半規管を用いた2相性眼振モデルの検討

矢富正徳、鈴木衛、稲垣太郎、大塚康司、小川恭生、許斐氏元（東京医大）

【はじめに】

外側半規管良性発作性頭位めまい症（BPPV）は、クプラ結石症と半規管結石症に大別される。頭位・頭位変換眼振検査で下向性又は上向性の方向交代性水平回旋混合眼振を示すことが多いが、稀に同一頭位で経時的に眼振の向きが変化する2相性眼振所見を示す症例もある。原因の一つにクプラ結石症と半規管結石症の合併が考えられている。今回我々はウシガエル摘出後半規管を用い、クプラ結石症と半規管結石症を同時に発生させた状態で膨大部神経から得られる複合活動電位（compound action potential : CAP）を測定したので報告する。

【対象】

ウシガエル後半規管を用い、クプラ結石症で得られる刺激性のCAP持続時間が60秒間以上得られた10例を対象とした。半規管結石を作成した際の耳石の大きさが半規管入口部直径の半分以下のものを小耳石群、半分以上のものを大耳石群とし（図1）、小耳石群5例、大耳石群5例で検討した。

【方法】

（1）後半規管の摘出とCAPヒストグラムの測定

ウシガエルをエーテル麻酔後断頭し、迷路骨包内から膨大部神経、後半規管を一塊に摘出した。卵形囊から耳石を採取した。吸引電極から誘導された膨大部神経電位は増幅後にオシロスコープで観察し、データはスパイク密度ヒストグラムに変換した（図2）。

（2）クプラ結石症と半規管結石症の作成

まず卵形囊側から耳石を半規管内に入れ、クプラ結石症を生じさせた状態で後半規管を水平位にし、自発放電を測定した。自発放電数は平均値が約100回/秒となる様、ヒストグラム変換時の電位の最少検出値を調整した。吸引電極を神経に繋いだまま後半規管を垂直位に変化させ、クプラ結石症による興奮性のCAPを60秒間以上測定した。次に半規管側から耳石を入れ、半規管結石症による抑制性のCAPを測定した。半規管内の耳石の動きが止まり再度クプラ結石症による興奮性のCAPが発現するまで測定を続けた（図3、図4）。

（3）時定数 τ の算出

クプラ結石症による興奮性CAPの時定数 τ を求め τ cupulolithiasis（秒）、半規管結石症による抑制性CAPの時定数 τ を求め τ canalolithiasis（秒）とした。

（4）評価項目

全例の τ cupulolithiasis、小耳石群と大耳石群の τ canalolithiasisの平均値及び標準偏差を求めた。

【結果】

CAPヒストグラムの一例を示す（図5）。後半規管を垂直位にすることで生じるクプラ結石症のCAPによりスパイク数は増加、その後減衰したが60秒間以上持続した。まだ刺激が残存する間に半規管結石症が生じるとCAPは抑制され、スパイク数は減少し、その後耳石の動きが止まると、再度クプラ結石症による刺激が優位になりスパイク数は増加した。

また、半規管結石症による抑制性CAPの後でクプラ結石症のCAPが最初のCAPよりも大きくなるrebound様の現象が見られ、大耳石群では全例認められた（大耳石群5例、小耳石群3例）（図6）。

全例の τ cupulolithiasisの平均は 39.2 ± 16.0 秒であった。また τ canalolithiasisでは小耳石群の平均は 4.6 ± 2.9 秒、大耳石群の平均は 16 ± 5.9 秒で大耳石群の方が有意に長かった（ $P=0.0088$ ）。また全例の τ cupulolithiasisと小耳石群の τ canalolithiasisの比較では、全例の τ cupulolithiasisが長かった（ $P=0.0022$ ）。

全例の τ cupulolithiasis と大耳石群の τ canalolithiasis の比較でも同様に全例の τ cupulolithiasis が長かった ($P=0.0084$) (図 7)。

[考察]

これまでも 2 相性眼振のメカニズムについてはいくつか報告があり (1-3)、クプラ結石と半規管結石の合併も可能性として考えられている。第 1 相は強振幅で持続時間が短く、第 2 相は振幅が弱くなり持続時間が長いとされている。今回はクプラ結石を生じさせたのち半規管結石を合併させたが、実際にはほぼ同時発生していると思われ、まず半規管結石によるリンパ流動がクプラを卵形囊側に押しあげて、半規管結石の動きが止まりリンパ流動がおさまるまでの間の短時間の抑制性刺激が発生する。次にクプラ結石によりクプラが半規管側に偏位することにより持続性の興奮性刺激が発生すると考えられる。時定数の検討で τ cupulolithiasisの方が τ canalolithiasis よりも有意に長かったことから、同時発生させた場合でも、半規管結石症からクプラ結石症へ刺激効果が移行すると思われる。また、CAP ヒストグラムで認められた rebound 様現象は、半規管結石のリンパ流動により卵形囊側に押し上げられたクプラが急な半規管結石の停止により過大に半規管側に偏位したためと考えられた。

クプラ結石症モデルの作成の際、刺激持続時間が 60 秒未満のものも多くみられたが、持続時間が 1 分以上持続しなければモデルとして不適のため、それらは除外した。半規管結石症モデルにおいて半規管結石の大小の違いを検討したように、クプラ結石症モデルでもクプラ結石の大小の違いで刺激の持続時間に影響すると予想したが、単純なクプラ結石の大小の違いだけでは刺激の持続時間に明らかな差はなかった。クプラに直接刺激を与えた際の膨大部神経の CAP はクプラの基部を圧迫した時に最大で、クプラ頂点を圧迫した時に最少であったという報告もあり (4)、実際には耳石がクプラに付着する位置が重要と思われる。またクプラに挿入する耳石を大きくしすぎるとクプラの頂部は膨大部壁から外れて半規管側に倒れこみ、耳石がクプラと膨大部壁の間を通りぬけて半規管側へ落ちてしまうこともあり、クプラ結石症モデルとして有効な刺激持続時間が得られなかった。過去の報告 (5) ではこの様に過度の圧力がかかる時のクプラの動きを swing-door 様運動と呼び、それに対して適正な刺激下ではクプラは diaphragma 様運動をするとされる。diaphragma 様運動によって感覚細胞は有効に刺激され (6)、結果として diaphragma 様運動になるような適正な耳石の大きさでクプラに付着する位置がクプラ結石症の持続時間と活動電位を左右すると考えられた。

[結論]

1. ウシガエル後半規管を用いたクプラ結石と半規管結石症の同時発生モデルを作成した。CAP ヒストグラムの結果から、クプラ結石とカナル結石症の同時発生は 2 相性眼振を示しうるということが明らかとなった。
2. 各群の時定数 τ の比較から、クプラ結石症は刺激持続時間が 1 分以上と長いものに対して、半規管結石症の刺激持続時間はクプラ結石症と比べ有意に短かった。また半規管結石の大小の違いにより、刺激時間が異なる可能性が分かった。

[参考文献]

1. Seung-Han Lee, et al : Reversal of Initial Positioning Nystagmus in Benign Paroxysmal Positional Vertigo Involving the Horizontal Canal. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1164 : 406-408, 2007
2. Baloh RW, et al : Horizontal semicircular canal variant of benign positional vertigo. Neurology 43 : 2542-2549, 1993
3. Nuti D, et al : Benign paroxysmal positional vertigo of the horizontal canal: a form of canalolithiasis with variable clinical features. J. vestib. Res. 6 : 173-184, 1993
4. Suzuki M, et al : Exposure and direct stimulation of the semicircular canal cupula. Eur Arch Otorhinolaryngol 241 : 141-147, 1985
5. Hillman DE, et al : Displacement configuration of semicircular canal cupulae. Neuroscience 4 : 1989-2000, 1979

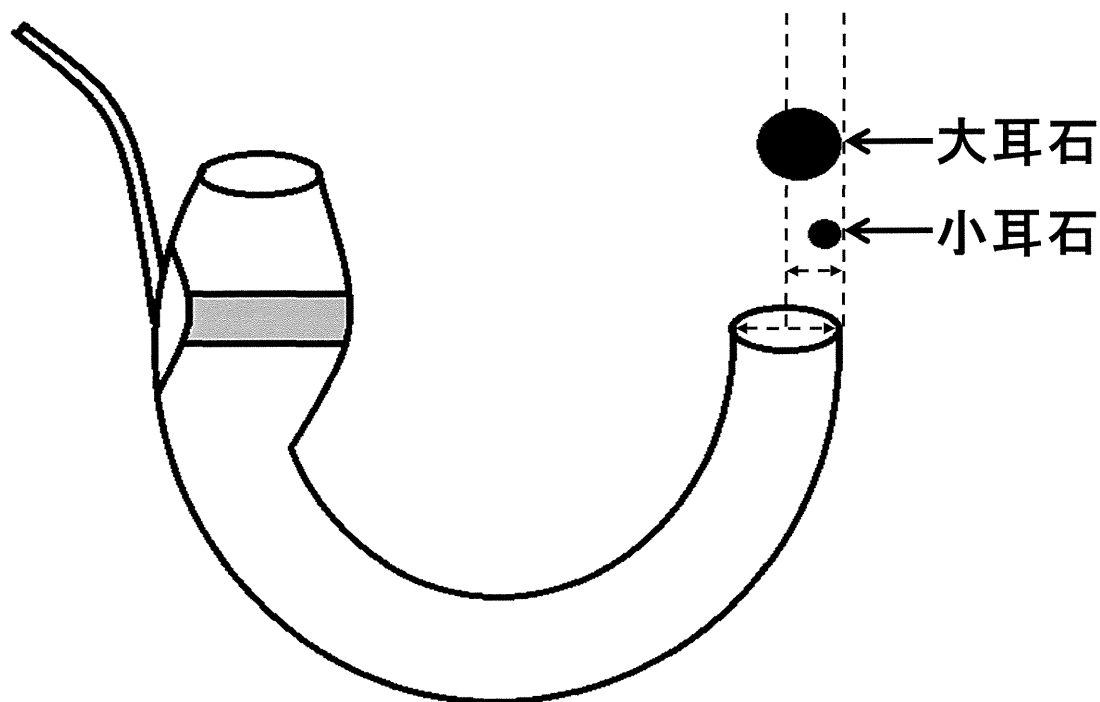


図1 半規管結石の定義 -小耳石と大耳石-

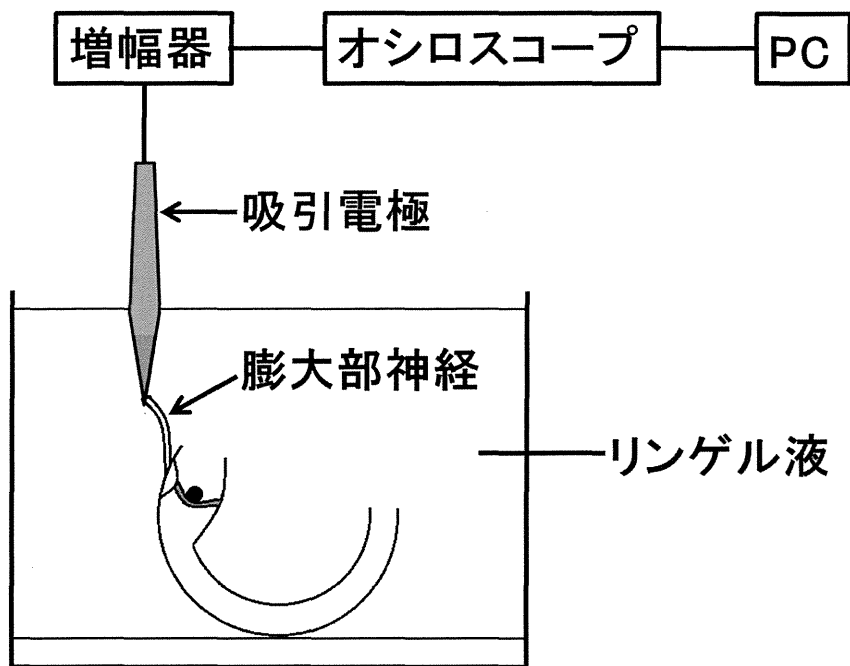


図2 CAP測定のプロックダイアグラム

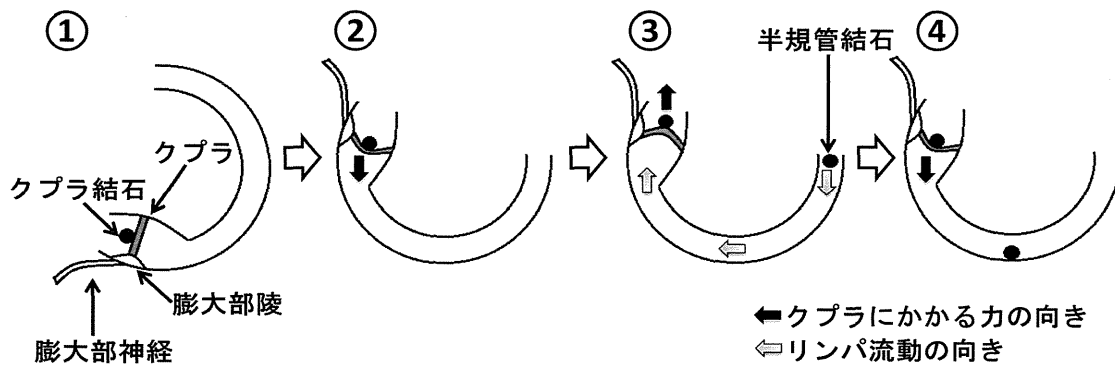


図3 CAP測定の手順

- ①後半規管の卵形囊側から耳石を挿入しクプラに付着させ水平位に置く
- ②後半規管を垂直位に変化させ、クプラ結石症を生じさせる
- ③半規管側から耳石を挿入し、半規管結石症を生じさせる
- ④半規管結石が停止し、再度クプラ結石症となる

図3の説明

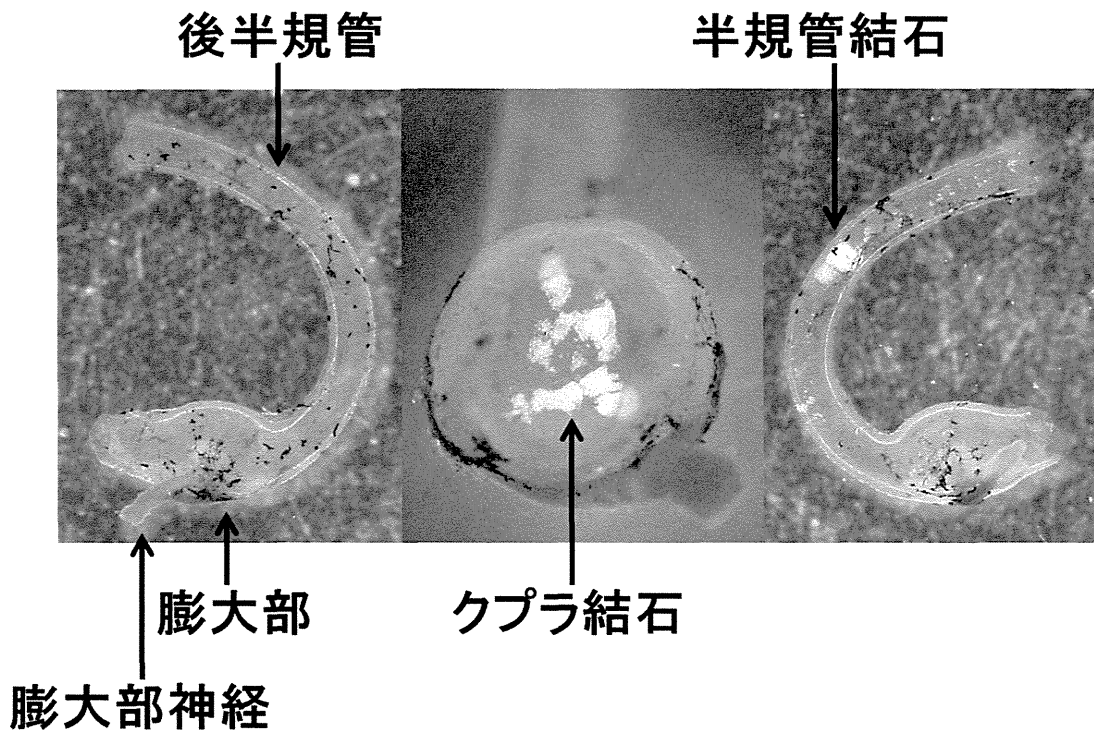
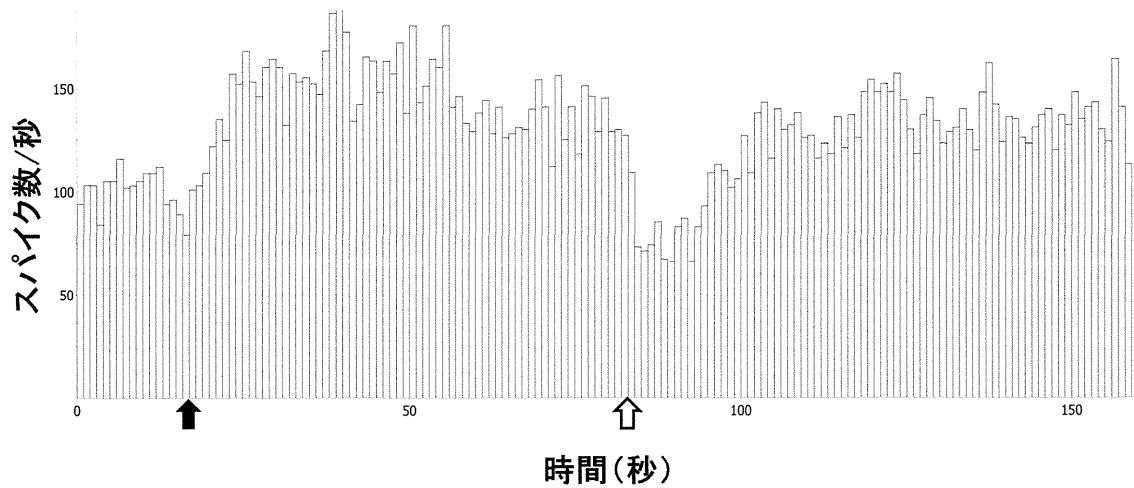
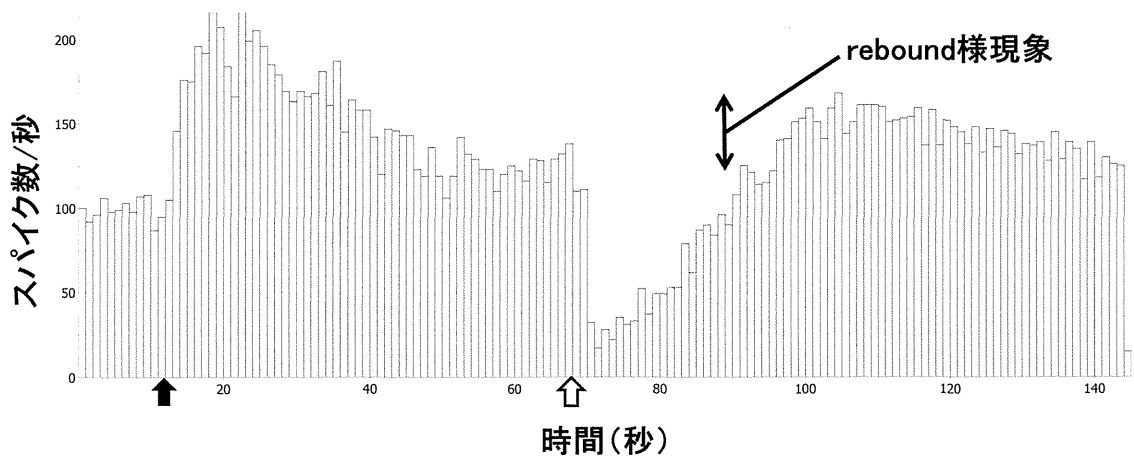


図4 摘出後半規管とクプラ結石および半規管結石の実体 顕微鏡写真



◀ 後半規管を垂直位にしてクプラ結石症が生じた瞬間
 ⇨ 半規管側から耳石を挿入、半規管結石症を生じさせた瞬間

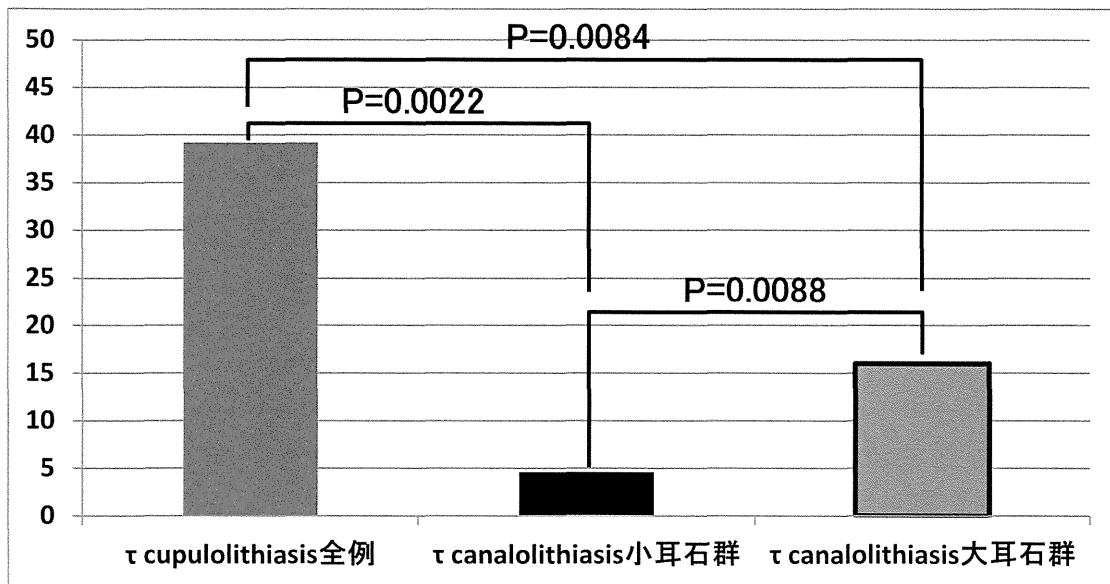
図5 CAP ヒストグラムの結果 -小耳石群の一例-



◀ 後半規管を垂直位にしてクプラ結石症が生じた瞬間
 ⇨ 半規管側から耳石を挿入、半規管結石症を生じさせた瞬間

図6 CAP ヒストグラムの結果 -大耳石群の一例-

(秒)



Mann-Whitney U検定

図7 全例τ cupulolithiasisと各群τ canalolithiasisの平均値と比較

40. BPPV 治療別成績と再発・難治例の検討

大塚康司, 小川恭生, 稲垣太郎, 清水重敬, 許斐氏元, 近藤貴仁, 鈴木 衛 (東京医大)

[はじめに]

良性発作性頭位めまい症(BPPV)の多くは頭位療法にて改善するが、再発例や難治例も少なからず存在する。今回、5年間に当科めまい外来で加療した BPPV のタイプ、治療方法と成績を解析した。また、経過良好群、再発群、難治群に分けて検討を行った。

[方法]

2004年8月から2009年7月までに東京医科大学耳鼻咽喉科めまい外来を受診しためまい患者3797例のうちBPPV患者357例(9.4%)を対象とした。診断およびタイプ分類には日本めまい平衡医学会診断基準化委員会編良性発作性頭位めまい症診療ガイドライン[1]を使用した。頭位性めまいを訴えるが、受診時に眼振を認めないBPPV疑い例は除外した。後半規管型BPPV患者を治療法によりEpley法[2]施行群(194例、84%)と薬物療法群(38例、16%)の2群に分けた。外側半規管型半規管結石症患者は治療法によりLempert法[3]施行群(31例、45%)と薬物療法(38例、55%)の2群に分けた。外側半規管型クプラ結石症患者は薬物療法および非特異的理学療法のBrandt-Daroff法[4]や頭振り運動によって治療した。BPPV患者を経過によって良好群、再発群、難治例群の3群に分けて検討した。再発例は症状消失から21日以上経過して再発したものとした。難治例は症状が60日以上持続するものとした。経過観察の期間は1年から6年までであった。統計解析には、Student's t-testを用い、 P 値が0.05未満を有意差ありとした。

[結果]

年齢・性別分布

全BPPV患者の年齢分布は21歳~94歳で、平均60.0歳年であった。性別は男性114例(31.9%)、女性243例(68.1%)であった。年齢性別分布を図1に示す。

BPPVタイプ別割合

後半規管型は232例(65.0%)、外側半規管型半規管結石症は69例(19.3%)、外側半規管型クプラ結石症46例(12.9%)、混合型10例(2.8%)であった。

平均症状改善日数(表1)

全BPPV患者では初診から症状改善までの平均日数は13.8日間であった。後半規管型全体では9.6日間で、Epley法群で7.7日間、薬物療法群で14.1日間であった。Epley法施行群では薬物療法群に較べ症状改善日数は有意に短かった($P=0.0010$ **)。外側半規管型半規管結石症全体では11.1日間で、Lempert法施行群で8.3日間、薬物療法13.4日間であった。Lempert法施行群では薬物療法群に較べ症状改善日数は有意に短かった($P=0.0491$ *)。外側半規管型クプラ結石症全体では36.7日間で、後半規管型に較べ有意に長く($P=0.0000$ **)、外側半規管型半規管結石症に較べても有意に長かった($P=0.0001$ **)。

経過良好群(284例)

平均年齢は59.2歳であった。BPPVのタイプは後半規管型193例(68.0%)、外側半規管型半規管結石症53例(18.7%)、外側半規管型クプラ結石症32例(11.3%)、混合型6例(2.1%)であった。

再発群(53例)

再発率は14.8%であった。平均の年齢は61.3歳で、経過良好群と有意な違いはなかった。BPPVのタイプは後半規管型31例(58.5%)、外側半規管型半規管結石症15例(28.3%)、外側半規管型クプラ結石症5例(9.4%)、混合型2例(3.8%)であった。再発群では外側半規管型半規管結石症の比率が高い傾向があったが有意差はなかった。1回目の再発の再発様式については同じ半規管が27例(50.9%)、同側の他の半

規管が 12 例 (22.6%)、対側耳が 14 例 (26.4%) であった (図 2)。

再発回数による年齢、性別比

1 回再発が 53 例、2 回再発が 11 例、3 回再発が 4 例であった。再発例の平均年齢は 1 回目の再発では 61.3 歳、2 回目の再発では 64.5 歳、3 回目の再発では 68.0 歳であった。男性比率は 1 回目の再発では 30.2%、2 回目の再発では 18.2%、3 回目の再発では 0%であった。女性比率は 1 回目の再発では 69.8%、2 回目の再発では 81.8%、3 回目の再発では 100%であった。再発回数が増えると平均年齢と女性比率が増加した (図 3)。

難治群 (20 例)

全 BPPV 患者 357 例のうち難治例は 20 例 (5.6%) であった。平均年齢は 68.3 歳で、経過良好群に較べ有意に高かった ($P=0.0023^{**}$)。難治群のタイプは後半規管型 8 例 (40.0%)、外側半規管型半規管結石症 1 例 (5.0%)、外側半規管型クプラ結石症 9 例 (45.0%)、混合型 2 例 (10.0%) であった。難治群での外側半規管クプラ結石症の比率は経過良好群に較べ有意に高かった ($P=0.0040^{**}$)。4 例の外側半規管型クプラ結石症では症状改善までに 100 日間以上要した。感音難聴を認めた例は、経過良好群 284 例中 11 例 (4%)、再発群 53 例中 3 例 (6%)、難治群 20 例中 5 例 (25%) であった。難治群では経過良好群に較べ感音難聴の比率は有意に高かった ($P=0.0004^{**}$)。

[考察]

5 年間に当院めまい外来を受診した 3797 例のめまい患者の中で BPPV と診断した 357 例 (9.4%) を検討した。症状はあるものの方向交代性眼振を認めない BPPV 疑い例は除外した。疑い例を含むと症例数は 2 倍以上になる。BPPV のタイプ別の症例数は後半規管型 > 外側半規管型 > 混合型の順で多く、これは解剖学的特徴によると考えられる。BPPV は卵形囊の耳石が遊離し半規管に迷入して生じると考えられているが、座位でも仰臥位でも最下部になる後半規管に入りやすいと考えられる。

後半規管型 BPPV では 84% に Epley 法が施行され、外側半規管型半規管結石症では 45% に Lempert 法が施行された。Lempert 法の施行率が Epley 法に較べ低かった理由は、外側半規管型では後半規管型に較べて患側の決定が困難であるためと考えられる。Epley 法および Lempert 法施行群では、薬物療法群に較べて有意に症状改善日数が短かった。この結果から頭位療法は頸椎症などが存在せず施行に支障がない症例には積極的に施行すべきと考えられる。外側半規管型クプラ結石症はその他のタイプに較べて有意に症状改善日数が長かった。外側半規管型クプラ結石症に対しては薬物療法、Brandt-Daroff 法や頭振り運動などの非特異的理学療法を施行したが、今回の結果からそれらの方法は有効とは言えなかった。以前にウシガエルの膜迷路を用いてクプラ結石症モデルを作成しモデル実験を行なった[5]と、耳石がクプラから容易に遊離しないことが確認された。クプラは主にムコ多糖類で構成されており非常に粘稠である。この粘稠性のため、耳石がクプラに付着すると容易には遊離せず難治性のクプラ結石症になると考えられる[6]。そのため、クプラ結石症に対してクプラから耳石を遊離させる有効な理学療法の開発が必要である。山中ら[7]はクプラ結石症患者に対して頭位を左右側方へ傾斜して各々 10-20 回ずつ跳躍を 1 セッションとして毎日 3-5 セッションを 4 週間行うように指示し、1 セッションで改善率は 35.7%、1 週間で 64.3%、4 週間で 78.6%であったと報告している。跳躍による振動刺激がクプラへ波及して、耳石を遊離させると推測している。Kim ら[8]は、バイブレーターを用いて耳後部に振動を与えて頭位変換を行う治療法を報告した。1 回の治療で 62%、6 回の治療で 97% の患者で症状が消失し、クプラ結石症に有効な治療法であると結論づけた。以前に私もクプラ結石症のモデル実験にてどのような刺激がクプラから耳石を遊離するのに有効であるか検討した[9]。重力、振子様運動、振動の刺激を負荷したところ、これらの報告と同様に振動がクプラから耳石を遊離させるのに最も有効であった。

BPPV の再発率は 7% から 50% [10,11,12,13] と報告によりばらつきがある。私どもの再発率は 14.8% で、それらの報告の範囲内であった。Pérez ら[14]は 19 例の再発患者で再発様式を調べ、同じ半規管の再発が