

の展望－「再生医療を応用した内耳障害(難聴)に対する新規治療法の開発」第118回日本眼科学会,2014.4,東京	なし
・ 伊藤壽一: シンポジウム講演「聴覚の再生医療」第13回日本再生医療学会,2014.3,京都	2. 実用新案登録 なし
・ 伊藤壽一: 再生医療による難聴の治療, 一般社団法人清交社 講演会,2014.11,大阪	3. その他 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

研究要旨

メニエール病の内耳の病態が内リンパ水腫であることが、1938年に剖検例から証明された。その後、いくつかの間接的な内リンパ水腫推定検査が台頭し、メニエール病診断の一助となってきた。しかしながら、グリセオール・テストおよび蝸電図はともに、60%程度の内リンパ水腫検出率に留まった。今世紀に入り、ガドリニウムの中耳腔投与、静脈内投与による内耳造影MRIにより、画像的に内リンパ水腫が診断される可能性が出て来た。問題点は、MRI機種により画像鮮明度に差があり、水腫評価法がまだまだ主観的、定性的な域を出ない。

PETやfMRIなどの脳機能画像解析法では、被験者間で異なる脳形状を標準的な脳形態(テンプレート)へ変形・変換し、画像内のある座標には脳の決まった部位が当てはめられるようにすることで、被験者間の統計検定等が可能となる。内耳造影MRIをより客観的に評価するため、同様の手法を用いて、標準的な内耳形態を三次元的に定義することが必要となる。そこで、メニエール病精査のため内耳造影MRIを施行した59例118耳の画像からテンプレートを作成した。

次に、内耳全体から造影指数を計算し、指数値が対側より3%以上低い側を患側として蝸電図・グリセロールテスト結果と比較したところ、12例は患側が一致、3例は不一致だった。3例は左右差が少なく評価できなかった。前庭のみから造影指数を計算した場合は、14例は患側が一致、2例は不一致、2例は左右差が3%未満だった。内耳全体よりも、前庭から造影指数を計算した方が従来の検査結果とよく一致した。症例・画像を増やして、内耳造影MRI画像における造影効果の客観的評価に活用していきたい。

A. 研究目的

PETやfMRIなどの脳機能画像解析法では、被験者間で異なる脳形状を標準的な脳形態(テンプレート)へ変形・変換し、画像内のある座標には脳の決まった部位が当てはめられるようにすることで、被験者間の統計検定等が可能となる。内耳造影MRIをより客観的に評価するため、同様の手法を用いて、標準的な内耳形態を三次元的に定義することが必要となる。まず、メニエール病精査のため施行された内耳MRI画像からテンプレートを作成した。

続いて、一側性メニエール病患者59例118耳から得られたテンプレートを用いて、各症例の内耳造影MRI画像を形状変換することで内リンパ水腫の半定量的評価を試み、従来の検査法である蝸電図、グリセロールテストの結果と比較した。

B. 研究方法

まず、一側メニエール病のため2007年から2013年の間に大阪大学医学部附属病院にて内耳造影MRIを施行した59例118耳を対象と

した。被験者の年齢は13-77歳(中央値53歳)、男性26例・女性33例、造影剤は鼓室内投与が14例、静注が45例であった。画像はGE社製3テスラMRI装置で撮影した。CISS画像のみを用い、MRICro、Matlab2012b、SPM12及び自作プログラムで解析した。臨床画像の使用にあたり、院内倫理委員会の承認を得た(#11341,14073)。画像は軸位断で、面内0.3125x0.3125mmの解像度、スライス厚0.5mm、56スライスから構成されていた。まずMRICroを用いて体軸方向を補完し0.3125mmの等方性ボリュームを作成した。座標は左から右へ向かってX軸、後方から前方に向かってY軸、下方から上方に向かってZ軸の右手系とした。左右内耳部分をX方向に65ボクセル、Y方向に70ボクセル、Z方向に55ボクセルの範囲で切り取り、右耳は左右反転して左耳の形状として保存した。半規管・前庭・蝸牛をおおまかにマスクし、マスク外のボクセル値はその画像のノイズレベルとした。各被験者について反転した右内耳画像を平行移動・回転のみの処理で左内耳画像と合わせたところ、半規管の径・太さなど若干の

個人差をみとめるものの全例で形状が一致し、患側特有の形状差などは認めなかったため全118耳分の画像を用いることとした。左耳形状に統一した118耳の画像を平行移動・回転のみの処理で被験者1の左内耳画像と合わせ、MRI装置の違いによるボクセル値の大小は一般線型モデルを用いて補正して内耳テンプレートを作成した。

続いて、2011-2013年に大阪大学医学部附属病院にて静注法で内耳造影MRIを施行した一側メニエール病症例59例のうち、同一の3テスラMRI装置で撮影した18例を対象とした。被験者の年齢は33-76歳(中央値63歳)、男性11例・女性7例、全員静注法とした。撮影画像はMRIcro、Matlab2012b、SPM12及び自作プログラムで解析した。臨床画像の使用にあたり、院内倫理委員会の承認を得た(#11341,14073)。画像は軸位断で、面内0.3125x0.3125mmの解像度、CISS画像はスライス厚0.5mm、FLAIR画像はスライス厚2mmだった。まずMRIcroを用いてCISS画像を0.3125mmの等方性ボリュームに補完した。FLAIR画像をCISS画像と合うように平行移動・回転処理したところ、全員CISS画像とFLAIR画像が重なり撮影中の頭の動きを無くすことができた。この段階でFLAIR画像はCISS画像同様に等方性に補完された。左右内耳部分をX方向に65ボクセル、Y方向に70ボクセル、Z方向に55ボクセルの範囲で切り取り、右耳は左右反転して左耳の形状として保存した。各内耳のCISS画像をテンプレートに適合するよう非線形変換を含む拡大縮小・回転処理してテンプレートと一致させたのち、その変換パラメータをもちいてFLAIR画像を変形させた。テンプレート上で蝸牛・前庭・半規管の範囲を決めるマスクを作成し、各被験者の変換内耳CISS画像についてマスク内で一定以上の値を持つボクセル領域を選択、その領域について変換内耳FLAIR画像のボクセル値の総和を認めて領域のボクセル数で割ることで、内耳内の平均的な造影効果を示す指数を求めた。本発表では内耳全体(蝸牛+前庭+半規管)、および前庭のみの領域マスクを用い、造影指数の左右比を求めて、蝸電図・グリセロールテストの結果から診断した患側と比較した。なお、内リンパ水腫疾患では造影剤が入らない内リンパ腔が拡張することで内耳の造影効果が低下し、健側よりも患側で

造影指数が低くなるものと考えられる。

事前に患者に研究内容を説明し、同意のあった患者のみに内耳造影MRIを施行した。

C. 研究結果

まず、SPM12を用いた平行移動・回転のみの処理では、被験者1の左内耳画像に対して残り117耳の画像は蝸牛・前庭がほぼ同じ位置に重なり、全例ほぼ同じ位置・向きに揃えることができた。

続いて、内耳全体から造影指数を計算し、指数値が対側より3%以上低い側を患側として蝸電図・グリセロールテスト結果と比較したところ、12例は患側が一致、3例は不一致だった。3例は左右差が少なく評価できなかった。前庭のみから造影指数を計算した場合は、14例は患側が一致、2例は不一致、2例は左右差が3%未満だった。

D. 考察

半規管の径や角度には個人差があるものの、蝸牛・前庭の位置関係にはそれほど大きな個人差がないため、内耳テンプレートを作成できたものとする。画像は撮影されたMRI装置によってボクセル値のヒストグラムが異なるため、MRI装置間で画像を比較する場合には注意が必要である。

内耳全体よりも、前庭から造影指数を計算した方が従来の検査結果とよく一致した。従来法での報告でも、前庭・蝸牛から水腫判定することが多い。現時点では造影指数の左右比の評価に留まり、異なるMRI装置間の比較もできていない。例えば撮影範囲内の脳幹や小脳などのボクセル値などを基準として内耳のボクセル値を補正するなど、一側耳における内リンパ水腫の有無推定ができないか検討が必要である。

E. 結論

メニエール病患者における標準的な内耳形態の三次元画像を、内耳テンプレートとして作成した。症例・画像を増やして、内耳造影MRI画像における造影効果の客観的評価に活用していきたい。

F. 健康危険情報について

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Uno A, Imai T, Watanabe Y, Tanaka H, Kitahara T, Horii A, Kamakura T, Takimoto Y, Osaki Y, Nishiike S, Inohara H: Changes in endolymphatic hydrops after sac surgery examined by Gd-enhanced MRI. *Acta Otolaryngol.*, 133: 924-929, 2013

・ Kitahara T, Horii A, Imai T, Ohta Y, Morihana T, Inohara H, Sakagami M: Does endolymphatic sac decompression surgery prevent bilateral development of unilateral Meniere's disease?

Laryngoscope, 124: 1932-1936, 2014

・ Kitahara T, Kamakura T, Ohta Y, Morihana T, Horii A, Uno A, Imai T, Mishiro Y, Inohara H: Chronic otitis media with cholesteatoma with canal fistula and bone conduction threshold after tympanoplasty with mastoidectomy. *Otol Neurotol.*, 35: 981-988, 2014

・ Kitahara T, Horii A, Imai T, Ohta Y, Morihana T, Inohara H, Sakagami M: Effects of endolymphatic sac decompression surgery on vertigo and hearing in patients with bilateral Meniere's disease. *Otol Neurotol.*, 35: 1852-1857, 2014

2. 学会発表

・ Kitahara T, Inohara H: Behavioral and molecular biological assessments for visualization of phantom tinnitus in animal studies. 4th East Asian Symposium on Otology in Shanghai, May, 2014

・ Okumura T, Horii A, Kitahara T, Imai T, Uno A, Inohara H: Visual and somatosensory dependence in the acute stage of dizziness/ vertigo. 49th American Neurotology Society Annual Meeting in Las Vegas, May, 2014

・ Imai T, Higashi-Shingai K, Kitahara T, Masumura C, Horii A, Sakagami M, Inohara H: New scoring system of interview for diagnosis of benign paroxysmal positional vertigo. 49th American Neurotology Society Annual Meeting in Las Vegas, May, 2014

・ Kitahara T, Kamakura T, Horii A, Imai T, Inohara H, Mishiro Y, Sakagami M: Changes in bone conduction threshold after tympanoplasty with mastoidectomy for chronic otitis media with cholesteatoma with canal fistula. 49th American Neurotology Society Annual Meeting in Las Vegas, May, 2014

・ Kitahara T, Inohara H: Does endolymphatic sac decompression surgery with local steroids prevent bilateral development of Meniere's disease? AAO-HNS Annual Meeting & OTO EXPO in Orlando, September, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況
とくになし。

研究要旨

video Head Impulse Test(vHIT)は高周波数領域の半規管動眼反射(semicircular ocular reflex: ScOR)を評価する検査法で、温度刺激に比して、より生理的な刺激法であるという特徴を有している。当科では、2014年9月にvideo head impulse test (vHIT)を導入し、半規管の機能評価に用いている。今回は、末梢前庭障害症例（前庭神経炎、両側前庭機能障害）に対してvHITと温度刺激検査を施行し、両者の結果について比較検討したので報告する。これに加えて、諸外国におけるvHITの現状について調査したので、これについても報告する。vHITは、ICS impulse® (Otometrics, Denmark) を用いた。ScORの利得 ≤ 0.8 （垂直半規管系は ≤ 0.7 ）かつcatch up saccade(CUS)が出現する場合を半規管麻痺（CP）と判定した。温度刺激検査は20°C、50ml、20秒間刺激で行った。CP%を算出し、CP% $\geq 25\%$ をCPと判定した。症例1は32歳女性、左前庭神経炎症例。温度刺激検査のCP%は100%、vHITでは左外側半規管のScORの利得の軽度低下とCUSを認めた。その後経過を追ったところ、vHITの経時的改善とともにDHIスコアの改善を認めた。症例2は55歳女性、右前庭神経炎症例。vHITは、右外側半規管と前半規管にScORの利得の低下とCUSを認めた。温度刺激検査のCP%は45.3%であった。1か月後に施行したvHITでは、右外側半規管のScORの利得は改善傾向を示し、CUSの出現頻度も低下した。DHIスコアも14点にまで改善した。症例3は15歳女性、再発性多発軟骨炎による両側前庭機能障害症例。温度刺激検査で当初、右CPを認めたが、vHITで経過観察を行ったところ、最終的には両側全半規管ScORの利得は顕著に低下し、両側前庭機能障害となった。症例1は、ScORの経時的変化をvHITで簡便かつ確実に観察することが可能であった。症例1、2は、vHITのCUSの出現頻度は低下傾向を示しそれに伴って、DHIスコアの改善も認めた。CUSの出現頻度と自覚症状の改善は相関している可能性が示された。症例2、3は温度刺激検査では評価が不可能な、前半規管、後半規管のScORの低下を定量的に評価することが可能であった。諸外国ではすでに、vHITに関する多くの報告がある。vHITは3つの半規管の機能を個別に評価することができる有用な検査であること、前庭神経炎と小脳梗塞では、ScORの利得とCUSの振幅に違いがあり、これらの鑑別にvHITは有用であることが報告されている。vHITは、温度刺激検査では不可能な垂直半規管系のScORの評価が可能である。また、ScORの経時的変化を簡便かつ確実に評価することが可能な、有用な半規管機能の検査法と考えられる。

A. 研究目的

video Head Impulse Test(vHIT)は高周波数領域の半規管動眼反射(semicircular ocular reflex: ScOR)を評価する検査法で、温度刺激に比して、より生理的な刺激法であるという特徴を有している。当科では2014年9月にvHITを導入し、半規管の機能評価に用いている。vHITは外来での施行が可能で、ScORの経時的変化を簡便かつ確実に観察することが可能である。今回は前庭神経炎、両側前庭機能障害症例に対してvHITと温度刺激検査を施行し、両者の結果について比較検討したので報告する。これに加えて、諸外国におけるvHITの現状について調査したので報告する。

B. 研究方法

vHITは、ICS impulse® (Otometrics, Denmark) を用いた。ScORの利得 ≤ 0.8 （垂直半規管系は ≤ 0.7 ）かつcatch up saccade (CUS)が出現する場合を半規管麻痺（CP）と判定した。温度刺激検査は20°C、50ml、20秒間刺激で行った。CP% $=\{(\text{右耳反応} \cdot \text{左耳反応}) / (\text{右耳反応} + \text{左耳反応})\} \times 100$ とし、CP% $\geq 25\%$ をCPとした。すべての検査は、患者に十分な説明し、同意を得た上で検査を施行した。また、聖マリアンナ医科大学倫理委員会の承認を受けたうえで行った。（承認番号1049）

C. 研究結果

症例1は、32歳女性、左前庭神経炎症例。突然のめまいを主訴に当科を受診した。受診時はⅢ度の右向き定方向性眼振を認めた。発症4日後に施行した温度刺激検査でCP%は100%、vHITでは左外側半規管のScORの利得は0.78と軽度低下を示しCUSの出現も認めた。経過観察をvHITで行ったところ、4日後にはScORの利得は改善し、CUSの出現頻度も低下傾向を示した。またそれに伴って自覚症状も改善した。症例2は55歳女性、右前庭神経炎症例。突然の回転性めまいを主訴に近医病院に入院した。発症10日後に当科紹介受診となった。vHITでは、右外側半規管のScORは0.56、前半規管のScORは0.63といずれも低下を示し、CUSを両者に認めた。DHIスコアは96点であった。その後、右外側半規管のScORの利得は改善傾向を示し、CUSの出現頻度も低下した。受診1か月後に施行した温度刺激検査でCP%は45.3%であった。vHITでは、右外側半規管のScORの利得は0.74、右前半規管のScORの利得も0.78と、いずれも改善傾向を示し、両者においてCUSも消失した。DHIスコアも14点と顕著な改善を示した。症例3は15歳女性、再発性多発軟骨炎症例。プレドニン、シクロスポリン、トシリズマブにて治療されていたが、治療中に難聴とめまいの訴えがあり、当科を紹介受診した。受診時、混合性難聴と左向きの定方向性眼振を認めた。温度刺激検査ではCP% 80.4%と右CPを認めた。同日施行したvHITでは、右外側半規管のScORの利得は0.86と正常であったが、CUSを認めた。その後めまい症状は増悪し、jnmbingを訴えるようになった。その際施行したvHITでは、両側全半規管のScORの利得の低下とCUSを認め、最終的には全半規管の機能低下と診断した。

D. 考察

前庭神経炎、両側前庭機能障害症例に対してvHITと温度刺激検査を施行し、両者の結果を比較検討した。症例1では、ScORの経時的変化をvHITで簡便かつ確実に観察することが可能であった。vHITは、ScORの経時的変化を簡便かつ確実に評価することが可能で、この点においては、温度刺激検査よりも優れていると思われた。症例2、3では、温度刺激検査では知ることが不可能な前半規管、後半規管のScORの低下を診断することが可能で

あった。臨床的に垂直半規管系のScORを定量的に評価することができる検査法は、これまではなかった。前庭神経炎症例に対してcVEMP検査やoVEMP検査を用いたくても、上前庭神経炎と下前庭神経炎の鑑別が可能である可能性が示唆された。症例1では発症4日後にはScORの利得は改善し、CUSの出現頻度も低下傾向を示した。それに伴って自覚症状も改善した。症例2は当初vHITで、右外側半規管と前半規管のScORの低下およびそれぞれCUSを認め、DHIスコアは96点と高い値を示した。その後施行したvHITは、右外側半規管と右前半規管のScORの利得はいずれも改善、CUSも消失した。DHIスコアも14点と顕著な改善を示した。vHITの各半規管におけるScORの改善とCUSの出現頻度と自覚症状、ならびにDHIスコアの改善との間に高い相関がある可能性が示唆された。

諸外国ではすでに、末梢性・中枢性前庭機能障害例に対して、vHITと温度刺激検査を施行し、両者の結果を比較検討した報告が多数存在する。Perezら¹⁾は、温度刺激検査でCP% 42.5%以上をCPとすると、vHITの感度は45%、特異度は91%であると報告している。vHITについては、CP% 20%以上をCPとすると、感度は29%、特異度は94%であるとBellら²⁾は報告している。Blödowら³⁾は、CP% 25%以上をCPとすると、感度は36%、特異度は100%と報告している。Bartolomeoら⁴⁾は、vHITで異常を示した症例に対して温度刺激検査を施行して検討している。その結果、CP% 30%以上をCPとすると、感度は68.84%、特異度は100%、CP% 40%以上をCPとすると、感度は86.7%、特異度は100%になると報告している。また、前庭神経炎と小脳梗塞の比較検討している論文も散見される。Chenら⁵⁾は、前庭神経炎症例、AICA症候群、PICA症候群症例のvHITを用いて、各々の症例の外側半規管のScORの利得について検討を加えている。前庭神経炎症例(20症例)では、障害側のScORの利得の平均は0.22、健側ScORの利得の平均は0.76、障害側でCUSが出現。AICA症候群症例(13症例)では、障害側のScORの利得の平均は0.38、健側ScORの利得の平均は0.57と、両側のScORの利得が低下し、前庭神経炎の場合に比して振幅小のCUSが出現。PICA症候群症例(17症例)では、障害側のScORの利得の平均は0.75、健側ScOR

の利得の平均は0.74とScCOR gainは軽度の低下を示し、振幅小のCUSが出現すると各々の症例の特徴について述べている。しかしながら、小脳梗塞巣の大きさによりScORの利得やCUSの振幅は変化し、vHITだけでは前庭神経炎と小脳梗塞との鑑別は困難で、この目的には、画像検査が必須であると結論している。

E. 結論

vHITと温度刺激検査の両者を施行した3症例の結果について紹介した。これに加えて、vHITの諸外国における現状について調査した結果について報告。vHITは、温度刺激検査では不可能な垂直半規管系のScORの評価が可能である。また、ScORの経時的変化を簡便かつ確実に評価することが可能な有用な検査法と考えられる。

[参考文献]

1. Perez N, et al: Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness. Otol Neurotol 2003; 6: 913-917
2. Bell SL, et al: A study of the relationship between the video head impulse test. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014; Nov 23
3. Blödow A, et al: Horizontal VOR function shows frequency dynamics in vestibular schwannoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014; May; 1
4. Bartolomeo M, et al: Value of the video head impulse test in assessing

vestibular deficits following vestibular neuritis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014; 271; 681-688

5. Chen L, et al: Head impulse gain and saccade analysis in pontine-cerebellar stroke and vestibular neuritis. Neurology 2014; 17: 1513-1522

F. 健康危険情報について

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究要旨

1. メニエール病、遅発性内リンパ水腫の症例登録とデータベース化に関する研究

症例登録システムとしてエクセル、データベースとしてファイルメーカープロを用いたシステムを構築した。市販の汎用性の高いソフトを組み合わせることで多施設の症例を比較的簡便に効率よく集計することが可能となった。

2. メニエール病、遅発性内リンパ水腫の疫学的研究

メニエール病の有病率および罹患率は人口 10 万人対 74 人（本邦患者数推定 9 万 4 千人）および人口 10 万人対 9 人（本邦新規発症患者数推定 11 千人）と推定され、性差は女性優位、高齢新規発症患者の増加傾向が確認された。

3. 2 種類の利尿剤負荷 VEMP による内リンパ水腫推定検査の比較

メニエール病確実例に対してグリセロール VEMP 検査とフロセミド VEMP 検査を行い両検査の一致率は高率であった。したがって、両検査は球形嚢の内リンパ水腫推定検査として同等の機能を有する可能性が示唆された。

A. 研究目的

1. 難治性平衡機能障害に関する調査研究班では、メニエール病、遅発性内リンパ水腫、前庭神経炎、両側前庭機能高度低下の 4 疾患を対象に班員施設を対象にした患者調査を行った。本研究では、調査研究班の班員施設調査で使用することを目的とした患者調査症例登録システムおよび分析のためのデータベースを新たに構築した。

2. 前庭機能異常調査研究班の班員を対象にして行われてきた疫学調査は、メニエール病および遅発性内リンパ水腫の疫学的・臨床的特徴の推移を明らかにしてきた。本研究では、両疾患の難病性の実態を明らかとするため難治性平衡機能障害に関する調査研究班の班員施設患者調査を行った。さらに、メニエール病の有病率、罹患率を推定するために比較的受療圏が限定された特定地区でのメニエール病の患者調査を行った。

3. 前庭誘発筋電位（VEMP）を用いた新たな内リンパ水腫推定検査としてフロセミド VEMP 検査とグリセロール VEMP 検査の診断学的同等性についてメニエール病確実例で両検査を比較検討した。

B. 研究方法

1. 症例登録のために班員施設に入力用のソ

フトを配布して入力を要請した。入力用のソフトとしてはマイクロソフト社のエクセルを使用した。調査項目としては、これまでの前庭班の患者調査で行っていた患側、年齢、性別、発症年齢などの項目に加えて、調査対象疾患の難病性を評価するために厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究分科会が作成したメニエール病の重症度に準拠して、病態の進行度、自覚的苦痛度、日常生活の制限の 3 項目を疾患毎に選択した。さらに、新たな診断基準作成の元となる他覚的平衡機能検査も調査項目に加えた。返送されたエクセルデータのデータベース化にはファイルメーカープロ社のファイルメーカープロを用いた。

2. メニエール病、遅発性内リンパ水腫患者調査では、平成 25 年 12 月 1 日から平成 26 年 12 月 31 日までに班員医療機関を受診したメニエール病確実例を対象とした。メニエール病については新規発症患者を対象とした。調査項目は、性別、患側、年齢に加えて、厚生省特定疾患前庭機能異常調査分科会(1999)によるメニエール病の重症度分類に従って重症度を評価した。地区調査では、新潟県糸魚川市対象として、平成 26 年 1 月 1 日から 12 月 18 日までに糸魚川市では唯一の耳鼻咽喉科開設医療機関である糸魚川総合病院耳鼻咽喉科を受診したメニエール病確実例全例を診

療録からメニエール病確実例を調べた。

3. 一側性メニエール病5症例に対してフロセミド VEMP 検査とグリセロール VEMP 検査の両者を一週間の間隔で行った。フロセミド VEMP 検査は、ラシックス注 2 ml の静注の直前、60 分後に VEMP 検査を施行した。グリセロール VEMP 検査では、10%グリセロール 500ml 点滴の直前、60 分後、120 分後に VEMP 検査を施行した。

C. 研究結果

1. 症例登録のために研究班員施設に配布するために入力用のソフトをエクセルにて作成した。1つのエクセルファイルに疾患毎にワークシート作成した。調査項目の入力を簡便化するためにプルダウン機能を用いることができるようにした。作成したソフトは班員施設に送付し、対象期間内に受診した患者について入力を要請した。返送されてきたエクセルデータのデータベース化にはファイルメーカープロを用いた。レコードのインポートからエクセルファイルを選択することが可能である。返送されたメニエール病および遅発性内リンパ水腫については富山大学耳鼻咽喉科で解析を行うためにデータベース化を行った。16施設から回収されたメニエール病 592 例、遅発性内リンパ水腫 145 例の症例がデータベースとして登録された。表形式で複数の検索条件を使用することによりメニエール病や遅発性内リンパ水腫の重症度の評価を容易に行うことができた。

2. メニエール病患者調査では、平成 26 年新規発症メニエール病確実例は計 592 例であった。男性患者は 34%、女性患者は 66%、両側化率は 16%であった。発症年齢のピークは 30 才台～50 才台で 60 才以上は 25%であった。自覚症状の苦痛や日常活動の制限があるのは 38%であった。総合的重症度では、Stage3 は 17%、Stage4 は 10%、Stage5 は 7%であった。

遅発性内リンパ水腫患者調査では、平成 26 年遅発性内リンパ水腫患者は 145 例で同側型と対側型は同数であった。男性患者は 43%、女性患者は 57%、高度難聴の原因は、突発性難聴、原因不明の若年性一側聾、ムンプス難聴の順であった。

糸魚川市調査で、平成 26 年にメニエール病確実例で糸魚川総合病院を受診、治療をし

た患者は 15 人であり、有病率は人口 10 万人対 32.6 人と算出された。新規発症患者は 2 人であり、罹患率は人口 10 万人対 4.3 人と推定された。

3. フロセミド VEMP 検査では 5 例中 4 例が陽性と判定された。グリセロール VEMP 検査では 5 例中 3 例で陽性であった。両検査の一致率は 80%であった。

D. 考察

1. 症例登録システムのソフトとしてマイクロソフトエクセルを使用した。エクセルはマイクロソフトオフィスのソフトであり、殆どのパソコンで使用可能であり、そのため登録のために特殊なソフトを購入する必要がなく、費用の面で調査を進める上で有利である。次に入力規則を設定するだけで、回答する項目を多数設定することが可能であり、手入力による手間や入力間違えを最小限度に減らすことが期待できる。そこで、本研究では回答をプルダウンの選択肢を用いた入力方法を採用して、日常診療で忙しい入力担当者の負担を少しでも軽減することに努めた。

症例登録システムで回収したエクセルデータのデータベース化にはファイルメーカープロを用いた。エクセルのスプレッドシートはデータ数が多くなると見づらい、ソートに比べ検索がしづらいという欠点があるため、データを容易に移行できるファイルメーカープロをデータベースソフトとして用いた。インポートの設定が容易であり、短時間で移行が完了した。複数の検索を同時に使用することでエクセルのソートで解析が短時間で簡単に行えない解析も容易に行うことができた。登録したデータの活用には、データベース専用ソフトの活用は有用性が高いと思われた。

2. メニエール病確実例新規発生患者の班員施設調査では、①女性患者数は全体の約 6 割、②両側化率は全体の 2 割弱、③60 歳以上の高齢者は 3 割弱であった。類似の調査結果は、平成 13 年以降に行われた前庭機能異常調査研究班の疫学調査でも報告されており、女性患者優位化、高齢新規発症患者割合増加傾向は近時のメニエール病の特徴であると考えられた。重症度の評価では、初期治療が不成功に終わり、不可逆的病変に対する治療が必要であったのは Stage3～5 までの 34%であり、自覚症状の苦痛や日常活動の制限があったの

は38%であった。過去の調査と同程度であり、メニエール病の難病性が再確認された。遅発性内リンパ水腫患者調査では、病型や性差の特徴は前庭機能異常調査研究班の調査結果と同様であった。先行する高度難聴の原因では原因不明の若年性一側聾が過去の調査に比べ減少しており、原因疾患に変化が現れるかどうか推移を検討する必要がある。地区調査の結果からメニエール病の有病率と罹患率が算出され、本邦のメニエール病有病者数は42431人、新規患者数は5464人と推定（平成26年10月1日人口推計結果の概要統計表より計算）された。

3. 内リンパ水腫疾患に対するグリセロールVEMP検査の陽性率は37%～53%と報告されている。一方、フロセミドVEMPの報告ではメニエール病確実例の40%で陽性であり、両検査の陽性率に著しい相違は見られない。今回、同一の被験者に2種類の利尿剤負荷VEMP検査を行い、両検査の一致率は80%であった。先に述べた従来の報告と併せて考えると、球形嚢の内リンパ水腫の推定に両検査は同等である可能性が示唆された。今後、症例を重ねて両検査の同等性について検討を加える必要がある。

E. 結論

1. 本研究では症例登録システムとしてエクセル、データベースとしてファイルメーカープロを用いたシステムを構築した。市販の汎用性の高いソフトを組み合わせることで多施設の症例を比較的簡便に効率よく集計することが可能となった。今後、研究班での班員施設調査の他に、全国の総合病院やめまい相談医などへの調査対象拡大時に応用可能なシステムであると考えられる。

2. 今回の難治性平衡機能障害に関する調査研究班の班員施設患者調査によりメニエール病の難病性は4割存在することが明らかとなり、難病性が再確認された。メニエール病の有病率、罹患率はそれぞれ人口10万人対32.6人、4.3人と推定された。今後とも疫学的研究を継続することで、本邦における内リンパ水腫疾患の特徴における普遍性をより一層明確化していく必要がある。

3. メニエール病確実例に対してグリセロールVEMP検査とフロセミドVEMP検査を行い両検査の一致率は高率であった。したがっ

て、両検査は球形嚢の内リンパ水腫推定検査として同等の機能を有する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報について

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・将積日出夫：めまい・平衡医学・顔面神経領域 めまいコントロール不良症例で、患側耳である。めまいを治したい！ *JOHNS* 30:1196-1197, 2014.

・将積日出夫、坪田雅仁、赤荻勝一：延髄外側症候群（Wallenberg 症候群） *ENTONI* 166: 113-117, 2014.

・将積日出夫：良性発作性頭位めまい症（BPPV）の疫学と病態 *耳喉頭頸* 86:976-980, 2014.

・坪田雅仁、中川 肇、渡辺行雄、将積日出夫：めまい症例に対する初診時スクリーニングとしての簡易検査の有用性について *Equilibrium Res* 73: 32-36, 2014.

2. 学会発表

・Shojaku H, Fujisaka M, Takakura H, Tsubota M, Ishida M, Asai M, Watanabe Y. The long-term effect of the intermittent transtympanic low-pressure therapy in patients with Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops using the transtympanic membrane massage device. 2014 Barany Society Meeting Buenos Aires 2014, 5.

・将積日出夫、高倉大匡、坪田雅仁、石田正幸、藤坂美智郎、浅井正嗣、渡辺行雄：難治性内リンパ水腫疾患に対する鼓膜マッサージ機による中耳加圧療法. 第115回日本耳鼻咽喉科学会. 福岡 2014, 5.

・将積日出夫、高倉大匡、坪田雅仁、石田正幸、浅井正嗣、渡辺行雄：難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧療法の治療経験. 第73回日本めまい平衡医学会. 横浜, 2014, 11

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特許番号：特願第 5578687 号

登録日：平成 26 年 7 月 18 日

特許権者：国立大学法人富山大学

発明者：將積日出夫

発明の名称：フレンツェル眼鏡用眼振撮影装置

3.その他

なし

2. 実用新案登録

なし

研究要旨

メニエール病の診断基準について、日本の新基準と主にバラニー学会委員会案と比較した。日本の基準では内リンパ水腫を病態としており、他の基準では触れていない点である。聴力の基準はバラニー案で詳しく設定されているが、前庭型、蝸牛型などの非定型例について記述しているのは日本版である。メニエール病の病態は内リンパ水腫であることから、バラニー学会委員会の診断基準でも内リンパ水腫推定検査の推奨など病態が反映される記載が含まれるよう検討されることを望む。

前庭神経炎 (Vestibular Neuritis) の国際的な診断基準は乏しい。日本では、症状と温度刺激検査の結果 (高度低下または無反応) が診断基準となっている。現時点で前庭神経炎は症候性の疾患である。今後、前庭機能検査の進歩とデータの蓄積により、前庭神経炎の部位診断および病因・病態が明らかになることが望まれる。

A. 研究目的

メニエール病と前庭神経炎の診断基準について国際的な比較を行う。

B. 研究方法

メニエール病については、日本の新基準、バラニー学会委員会案、AAO-HNSの診断基準を比較した。

前庭神経炎については、国際的な診断基準は乏しい。日本の診断基準と渉猟しえた海外の論文中の基準を比較した。

C. 研究結果

バラニー学会委員会案では、めまいの持続時間と聴力閾値の上昇がみられる周波数帯が絞られているが、繰り返す症候性めまいと変動する蝸牛症状があればメニエール病と診断できる。さらにコメントの中で近年生じた新たな疾患概念、つまり、Vestibular migraine, Autoimmune inner ear disease (AIED), そしてTransient ischemic attack (TIA)や脳卒中の除外について触れている。

日本の診断基準は、MDの病態は内リンパ水腫であるとの考えに基づいた症状や所見の特徴が示されている。蝸牛症状のみ、前庭症状のみを呈する症例は、以前は疑い例としていたが、非定型例とし、「蝸牛型」、「前庭型」と定義し直している。また、注意事項として内リンパ水腫推定検査についての記載がある。

前庭神経炎は、1952年にDix & Hallpike

が、Vestibular Neuronitis として提唱した重症の急性末梢前庭障害である。1969年にCoatsが診断基準を示した。しかし、前庭神経炎はNeuron 単独の障害 (炎症) ではないことがわかってきて、1991年にBrandtは、呼称を Vestibular Neuritis にすることを推奨した。側頭骨病理やENGの研究によりVestibular Neuritis は、前庭神経および前庭感覚上皮に退行変性がある末梢性の前庭機能障害であり、中枢の障害はないとされている。病態は血行障害よりもウイルス感染による障害が考えやすいが、未だに明らかではない。

日本の診断基準としては、「めまいの診断基準化のための資料 (1988年)」の中に前庭神経炎 (Vestibular Neuronitisと記載) の項目がある。病因は不詳とするも、ウイルス感染説、血管障害説あるいは脱髄性病態説が挙げられている点、前駆症状として上気道感染症あるいは感冒が指摘されている点、眼振の向きから患側を推定している点、補助診断検査を挙げている点が特徴である。

最近では2013年にStrupp M, Brandt Tが、Vestibular Neuritisを急性発症の回転性めまいとして記述していた。中枢性めまいとの鑑別を示し、病因はHSV-1 (herpes simplex virus type-1)と考えられ、前庭機能検査の進歩により、部位診断が可能になってきていると記述していた。

D. 考察

日本のメニエール病診断基準では、内リンパ水腫という病態が優先されていて、症候はそれに随伴するものとしてとらえられている。一方、バラニー学会委員会案は、症候を優先し、既知の疾患を除外する方針である。メニエール病の病態は内リンパ水腫であることから、日本の診断基準は「メニエール病」の診断基準、バラニー学会委員会案は「メニエール症候群」の診断基準と言えるのではないだろうか。ただ、バラニー学会委員会案の試案はDiagnostic criteria for Ménière's diseaseと題されているため、内リンパ水腫推定検査の推奨など病態が反映される記載が含まれるよう検討されることを望みたい。

前庭神経炎の診断基準では、いずれの診断基準でも、前庭神経炎は「症候」と「前庭機能障害」から診断されている。前庭機能検査の発展により部位診断は進歩しているが、前庭神経炎の病因・病態は推測の域を脱していない。現時点で前庭神経炎は症候性の疾患であり、前庭における突発性難聴、つまり突発性めまいである。今後のデータの蓄積により、前庭神経炎の病因・病態が明らかになることが望まれる。

E. 結論

- ・メニエール病と前庭神経炎の診断基準について国際比較を行った。
- ・日本ではメニエール病を病態（内リンパ水腫）で診断している。
- ・バラニー学会委員会案では、メニエール病を症候で診断している。
- ・前庭神経炎は症候群として診断されていて、その病態は定まっていない。
- ・前庭機能検査の進化に伴いその病態が明らかになることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Otsuka K, Negishi M, Suzuki M, Inagaki T, Yatomi M, Konomi U, Kondo T, Ogawa Y: Experimental study on the aetiology of benign paroxysmal positional vertigo due to canalolithiasis: comparison between normal and vestibular dysfunction

models. *J Laryngol Otol* 128:68-72, 2014

・ Ogawa Y, Otsuka K, Hagiwara A, Inagaki T, Shimizu S, Nagai N, Itani S, Saito Y, Suzuki M: Clinical study of tympanostomy tube placement for patients with intractable Meniere disease. *J Laryngol Otol*. 2014 [Epub ahead of print]

・ Dervede J, Weise C, Müller EC, Hagiwara A, Bachmann S, Suzuki M, et al: Cupulin is a zone pellucida-like domain protein and major component of the cupula from the inner ear. *PLoS ONE* 9:e111917, 2014

・ 鈴木 衛: スキルアップ講座. 赤外線CCDカメラ使用の実際. *日耳鼻* 117: 942-945, 2014

・ 鈴木 衛, 池園 哲郎, 伊藤 壽一, 柿木 章伸, 北原 紘, 肥塚 泉, 將積 日出夫, 高橋 克昌, 工田 昌也, 武田 憲昭, 土井 勝美, 山下 裕司, 青木 光広, 宇佐美 真一, 高橋 正紘, 長沼 英明, 渡辺 行雄: 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業前庭機能異常に関する調査研究班(2011-2013年度): メニエール病難治例の診療指針. *Equilibrium Res* 73: 80-89, 2014

・ 清水重敬, 鈴木 衛: 頭位性めまいを訴える60歳の男性、頭位変換眼振検査の懸垂位で下眼瞼向き眼振が見られた! *JOHNS* 30: 1172-1174, 2014

・ 清水重敬, 小川恭生, 大塚康司, 稲垣太郎, 鈴木 衛: 視刺激検査を用いて小脳脳幹障害部位を推測した2例. *耳鼻臨床* 107: 867-873, 2014

・ 許斐氏元, 小川恭生, 大塚康司, 萩原 晃, 稲垣太郎, 井谷茂人, 斉藤 雄, 鈴木 衛: ピッツバーグ睡眠質問票日本版を用いためまい患者における睡眠障害の検討. *Equilibrium Res* 73: 502-511, 2014

・ 平澤一浩, 小川恭生, 大塚康司, 稲垣太郎, 鈴木 衛: 側方注視方向性眼振を呈したWernicke脳症の1例. *Equilibrium Res* 73: 139-143, 2014

・ 平澤一浩, 小川恭生, 鈴木 衛: 脳血管障害によるめまい. *JOHNS* 30: 1067-1070, 2014.

2. 学会発表

・ Shimizu S, Cureoglu S, Suzuki M,

Paparella MM : 日韓めまい合同カンファレンス : Endolymph circulation in Meniere's disease . 第73回日本めまい平衡医学会,2014,11,横浜.

・鈴木 衛 : パネルディスカッション : 外側半規管型良性発作性頭位めまい症. 第73回日本めまい平衡医学会,2014,11,横浜.

・稲垣太郎, 小川恭生, 大塚康司, 萩原 晃, 永井賀子, 井谷茂人, 鈴木 衛 : 指定演題 : vHITを用いたメニエール病の前庭機能の評価. 第73回日本めまい平衡医学会,2014,11,横浜.

・永井賀子, 小川恭生, 萩原 晃, 大塚康司, 稲垣太郎, 許斐氏元, 井谷茂人, 鈴木 衛 : 指定演題 : 顔面神経麻痺症例のo-VEMPの検討. 第73回日本めまい平衡医学会,2014,11,横浜.

・ Otsuka K, Suzuki M, Shiromori M, Shimizu S, Inagaki T, Konomi U, Kondo T, Ogawa Y: Efficacy of physical for intractable cupulolithiasis studied using the experimental model.15th Korea-Japan Joint Meeting of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,2014,4,Seoul (Korea).

・ Hirasawa K, Ogawa Y, Inagaki T, Otsuka K, Hagiwara A, Itani S, Saito Y, Suzuki M: Two cases of Wernicke's encephalopathy which presented gaze-evoked nystagmus.15th Korea-Japan Joint Meeting of Otolaryngology-Head and Neck Surgery ,2014,4,Seoul (Korea).

・ Otsuka K, Shiromori M, Suzuki M, Inagaki T, Yatomi M, Konomi U, Kondo T, Ogawa Y: Experimental study on the etiology of BPPV -Vibration applied to the labyrinths with and without vestibular dysfunction . 28th Barany Society Meeting,2014,5,Buenos Aires (Argentina).

・永井賀子, 小川恭生, 萩原 晃, 大塚康司, 稲垣太郎, 河口幸江, 鈴木 衛 : 内耳自己免疫疾患と診断された22症例についての臨床的検討. 第115回日本耳鼻咽喉科学会,2014,5,福岡.

・井谷茂人, 小川恭生, 大塚康司, 萩原 晃, 稲垣太郎, 斎藤 雄, 鈴木 衛 : 自発性上眼瞼向き眼振を認めた多発性硬化症の一例. 第76回日本耳鼻咽喉科臨床学会,2014,6,盛岡.

・小川恭生, 河野 淳, 白井杏湖, 池園哲郎,

鈴木 衛 : 人工内耳埋え込み術 cochlin-tomoproteinの検討. 第24回日本耳科学会,2014,10,新潟.

・稲垣太郎, 大塚康司, 小川恭生, 萩原 晃, 永井賀子, 井谷茂人, 鈴木 衛 : 頭位変換眼振検査の懸垂頭位で2相性の眼振を呈しためまい症例. 第24回日本耳科学会,2014,10,新潟.

・小川恭生, 大塚康司, 萩原 晃, 稲垣太郎, 永井賀子, 井谷茂人, 河野 淳, 鈴木 衛 : 聴神経腫瘍手術症例の神経耳科的検査所見. 第73回日本めまい平衡医学会,2014,11,横浜.

・稲垣太郎, 小川恭生, 大塚康司, 萩原 晃, 永井賀子, 井谷茂人, 鈴木 衛 : BPPV症例における聴覚の検討. 第73回日本めまい平衡医学会,2014,11,横浜.

・許斐氏元, 小川恭生, 大塚康司, 萩原 晃, 稲垣太郎, 井谷茂人, 齊藤 雄, 鈴木 衛 : ピッツバーグ睡眠質問票を用いためまい疾患と睡眠障害の関連性について. 第73回日本めまい平衡医学会,2014,11,横浜.

・井谷茂人, 小川恭生, 大塚康司, 萩原 晃, 稲垣太郎, 永井賀子, 清水重敬, 鈴木 衛 : 頭振りによるめまいを主訴とした一例. 第73回日本めまい平衡医学会,2014,11,横浜.

・市村彰英, 鈴木 衛, 小川恭生, 大塚康司 : 同一頭位で2相性眼振がみられた頭位めまい症例. 第73回日本めまい平衡医学会,2014,11,横浜.

・鈴木 衛 : 外側半規管型BPPV-潜時・持続時間に影響する因子-. 第3回外側半規管型BPPV研究会, 2014, 4, 東京.

・鈴木 衛 : めまい診療の将来展望. 第31回日本めまい平衡医学会医師講習会, 2014, 7, 秋田.

・鈴木 衛 : 平衡機能検査時の留意事項. 日本めまい平衡医学会平衡機能検査技術講習会, 2014, 7, 神戸.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究要旨

1) フロセミド負荷前庭誘発筋電位 (furosemide-vestibular evoked myogenic potential: F-VEMP検査) のp13-n23振幅を比較することによって、球形嚢の内リンパ水腫を推定することが可能である。多施設からの報告では、一側性メニエール病の健側耳でも、蝸電図検査で15-35%、F-VEMP検査で24%が内リンパ水腫陽性になるとされる。当科でF-VEMP検査を施行した一側性メニエール病の健側陽性群では、12カ月で53%の症例の健側耳にメニエール病が発症したのに対し、健側陰性群では60カ月の時点でも健側発症は19%に留まり、両群間に統計学的有意差を認めた。F-VEMP検査は潜在的な内リンパ水腫を検出可能な有益な検査であり、F-VEMP検査で健側陽性を示した症例では慎重な経過観察が必要となる。

2) トーンバーストによる前庭誘発筋電位 (cervical vestibular evoked myogenic potential: cVEMP 検査) では、メニエール病ではその周波数応答のピークがより高い周波数へ移行することが知られている。一方で、フロセミド負荷によりこの現象は低音域に変位する。従って、トーンバーストによる F-VEMP 検査では、刺激周波数によって結果に影響が生じる可能性がある。正常群のフロセミド投与前後の cVEMP 検査の周波数応答を見てみると、投与前の周波数応答のピークは 1000Hz であったが、投与後のピークは 700Hz と低音域に変位した。各周波数における投与前後の振幅を比較すると、500Hz において投与後に内リンパ水腫陽性群では振幅の増大があり、投与前後で統計学的有意差を認めた。500Hz トーンバースト音刺激によるフロセミド投与後の改善率は、正常群では $15.3 \pm 25.6\%$ で、内リンパ水腫群では $23.2 \pm 50.6\%$ であった。Cutoff 値を 22.0%とすると、感度 63.6%、特異度 90%となり、十分に臨床応用可能である。

A. 研究目的

1) メニエール病は耳鳴、難聴などの蝸牛症状をとめない回転性めまいを繰り返す前庭性疾患で、その本態は内リンパ水腫である。今日では3テスラ MRI によって生体における内リンパ水腫の存在を同定することが可能となったが、それまでは蝸電図検査、グリセロールテスト、フロセミドテストなどの生理学検査で内リンパ水腫の存在を推定するにすぎなかった。しかし、すべての施設で3テスラ MRI による検査を実施できるわけではなく、生理学的推定法の意義が薄れたわけではない。

近年、フロセミド投与前後の前庭誘発筋電位 (vestibular evoked myogenic potential: VEMP) の p13-n23 振幅を比較することによって、内リンパ水腫を推定することが可能となってきた (フロセミド負荷 VEMP 検査: F-VEMP 検査)。F-VEMP 検査は、一側性メニエール病患者の健側耳においても 24%に陽性を示すことが知られている。これは単なる偽陽性ではなく、潜在的な内リンパ水腫を示しているものと推察されてきた。我々は、メニエール病健側における F-VEMP 検査陽

性の意義を検討するために、一側性メニエール病の健側における F-VEMP 検査の結果と健側耳におけるメニエール病発症との関連について検討したので報告する。

2) メニエール病の本態は特発性内リンパ水腫である。メニエール病の内リンパ水腫は蝸牛、球形嚢、卵形嚢、半規管の順に多くみられることが知られており、球形嚢における内リンパ水腫の存在を推定できるならばメニエール病に診断に有効であろうと考えられる。球形嚢の機能を反映すると考えられる胸鎖乳突筋の前庭誘発筋電位 (cervical vestibular evoked myogenic potential: cVEMP 検査) は、メニエール病患者の 54%に異常を示すが、これは球形嚢の障害を示すのみであり、内リンパ水腫を推定しているものではない。

F-VEMP 検査は、フロセミド 20mg 投与前後の cVEMP 検査の p13-n23 振幅を比較し内リンパ水腫を推定する方法である。投与前後の p13-n23 振幅を比較し改善率 47.4%以上を陽性とする、一側性メニエール病の患側の 40%は陽性を示す (2003、Seo ら)。このような利尿剤負荷前後の cVEMP 検査の結果を

比較し内リンパ水腫を推定する方法は、グリセロール負荷によっても可能であり Murofushi ら、Shojaku らによって報告されている。これらの報告では刺激音はいずれもクリック音を用いていた。

今日では、クリック音刺激よりも 500Hz 程度の低周波数のトーンバースト音のほうが cVEMP の反応性がよいことが知られ、トーンバースト音を用いることが一般的となってきた。一方で、トーンバースト音による研究では、メニエール病においてその周波数応答のピークはより高い周波数へ移行することが知られている (Rouch, Node)。そしてこの現象はフロセミド負荷によって低音へ変位する (2005, Node ら)。すなわち F-VEMP 検査において、トーンバースト刺激で実施するならば、刺激周波数によって結果に影響が生じる可能性がある。本研究は、F-VEMP 検査に対する適切な刺激周波数を検討することである。

B. 研究方法

1) 対象は、F-VEMP 検査を実施された一側性メニエール病患者 25 例である。内訳は男性 10 例、女性 15 例、年齢分布は 24 歳から 68 歳 (平均 51.2 歳)であった。健側の F-VEMP 検査の結果によって二つのグループに分けた。一つは、陽性を示したもので (陽性群)、6 例あった。もう一つは陰性を示したもので (陰性群)、19 例あった。これらについて、臨床記録を後ろ向きに検討し、健側耳におけるメニエール病の有無について検討した。なお、健側耳において耳鳴、耳閉感が出現し聴力検査によって難聴が同定された場合に、健側発症と判断した。

F-VEMP 検査の手技は、95-dBnHL クリック音刺激による VEMP をあらかじめ測定しておく。フロセミド 20mg を静注し、60 分後に再度 VEMP を測定する。投与前の p13-n23 振幅を AB とし、投与後の振幅を AA とすると、改善率は以下の式で求められる。

$$\text{改善率(\%)} = 100 \times (\text{AA} - \text{AB}) / \text{AB}$$

健康成人において求めた正常値は 47.4%以下であるので、これを超えた場合、あるいは投与前に反応の見られなかったものが投与後に明らかな反応が見られた場合を F-VEMP 検査陽性と判断した。

2) 内リンパ水腫陽性群として、一側性メニ

エール病患者 10 例と遅発性内リンパ水腫患者 2 例を用いた。内訳は、男性 4 例、女性 8 例、年齢分布は 24 歳から 59 歳である。正常群として、めまい、難聴など耳疾患を有さない健康成人 6 例、10 耳をもちいた。内訳は、男性 3 例、女性 3 例、年齢分布は 28 歳から 42 歳である。

各々について、フロセミド 20mg 投与前および投与 60 分後の cVEMP 検査の周波数応答を求めた。なお、振幅に関しては、頻回の測定における胸鎖乳突筋の疲労の影響を排除するために、刺激直前 20msec の積分筋電図値で補正を行った。

C. 研究結果

1) 陽性群 6 例の経過観察期間は 1 カ月から 79 カ月であった (中央値: 29 カ月)。このうち 3 例 (50%)に健側の発症がみられた。発症までの経過期間は、それぞれ 2 カ月、12 カ月、26 カ月であった。一方、陰性群 19 例の経過観察期間は 1 カ月から 124 カ月 (中央値: 58 カ月)であった。このうち 3 例 (16%)で健側発症がみられ、発症までの経過期間は 27 カ月、56 カ月、78 カ月であった。これらを、カプラン・マイヤー法で評価した。陽性群では、12 カ月で 53%のもので健側にメニエール病が発症したのに対し、陰性群では 60 カ月の時点でも健側発症は 19%にしかすぎなかった。両者には有意差を認めた ($p = 0.0017$, log-rank test)。

2) 正常群における、フロセミド投与前後の cVEMP 検査の周波数応答を見てみると、投与前の周波数応答のピークは 500Hz であったが、投与後のピークは 700Hz と高音域に変位する傾向があった。しかし、各周波数の振幅については、投与前後で有意差を認めなかった。次に内リンパ水腫陽性群のフロセミド投与前後の cVEMP 検査の周波数応答を見てみると、投与前の周波数応答のピークは 1000Hz であったが、投与後のピークは 700Hz と低音域に変位した。各周波数における投与前後の振幅を比較すると、500Hz において有意差を認めたが、その他の周波数においては有意差を認めなかった。

D. 考察

1) VEMP は、強大音による胸鎖乳突筋の筋源性反応で 1992 年に Colebatch と Halmagyi

によって初めて報告された。この反応は、球形囊から下前庭神経由来の反応だと考えられ、今日では球形囊機能検査として確立されている。一方、メニエール病の病理学的研究において、内リンパ水腫は蝸牛、球形囊に多くみられるが、半規管、卵形囊には少ないとされる。よって球形囊の内リンパ水腫を推定できれば、効率的にメニエール病の診断が可能であると考えられる。球形囊機能を評価できる VEMP は、内リンパ水腫を推定するには最適な手段だと考えられる。

利尿剤投与前後 VEMP の検査所見の比較で内リンパ水腫を推定する試みは、1999 年に Seo らによって最初に報告された。その後、いくつかの報告が続くが、使用する利尿剤はフロセミドの他にグリセロールを用いるものの報告もある。グリセロール負荷によるものは内服あるいは点滴後 1 時間から 3 時間後に再度検査を実施するとされるが、フロセミドにおいては静注後 1 時間後に実施すればよい。我々は、手技が簡便で、時間も要さないことよりフロセミドを使用している。

内リンパ水腫を推定する検査において、一側性メニエール病の健側で陽性を示すことが少なくないことは、以前より知られていた。蝸電図において 15-35%、F-VEMP 検査においては 24%に健側陽性が見られる。この現象は、単なる偽陽性ではなく、将来メニエール病の健側罹患となりうる潜在的な内リンパ水腫の存在によるものだと考えられてきた。このことは、側頭骨標本におけるメニエール病の健側における内リンパ水腫の存在率(30%)と健側陽性率がほぼ合致することからも支持される。本研究により、F-VEMP 検査の健側陽性は偽陽性ではなく、将来両側メニエール病に移行する危険性を秘める、すなわち潜在的な内リンパ水腫を検出していたことが明らかとなった。このことは重要な意義を持ち、健側耳の F-VEMP 検査で陽性を示した場合は慎重な経過観察が必要であると考えられる。

2) 今回の結果では、正常群では 500Hz におけるフロセミド投与前後の振幅に差を認めなかったが、内リンパ水腫群では投与後に振幅は増大した。このことより、F-VEMP 検査は、500Hz のトーンバースト音刺激によることが合理的だと考えられる。

500Hz トーンバースト音刺激によるフロセミド投与後の改善率は、正常群では-15.3

$\pm 25.6\%$ で、内リンパ水腫群では $23.2 \pm 50.6\%$ であった。ここで臨床診断に応用するための cutoff 値の設定が必要となる。既報に従って 95%信頼区間(正常者の平均値+標準偏差の 2 倍:ここでは 35.9%となる)を cutoff 値とした場合、感度 41.7%、特異度 100%となり、特異度は高いもののやはり感度は低い。そこで Cutoff 値を 22.0%とすると、感度 63.6%、特異度 90%となり、十分に臨床応用可能であると考えられる。

F-VEMP 検査は、一側性メニエール病の健側でも 24%が陽性を示すが、これは単なる偽陽性ではなく、将来の健側耳の罹患と関連しており、潜在的な内リンパ水腫を示していると考えられる。このように F-VEMP 検査は、他の内リンパ水腫を推定する検査に見られない特徴を有しめまい患者の診断に有用な検査となりうると思う。

E. 結論

1) フロセミド負荷 VEMP 検査 (F-VEMP 検査) の p13-n23 振幅を比較することによって、球形囊の内リンパ水腫を推定することが可能である。多施設からの報告では、一側性メニエール病の健側耳でも、蝸電図検査で 15-35%、F-VEMP 検査で 24%が内リンパ水腫陽性になるとされる。当科で F-VEMP 検査を施行した一側性メニエール病の健側陽性群では、12 カ月で 53%の症例の健側耳にメニエール病が発症したのに対し、健側陰性群では 60 カ月の時点でも健側発症は 19%に留まり、両群間に統計学的有意差を認めた。F-VEMP 検査は潜在的な内リンパ水腫を検出可能な有益な検査であり、F-VEMP 検査で健側陽性を示した症例では慎重な経過観察が必要となる。

2) トーンバーストによる cVEMP 検査では、メニエール病ではその周波数応答のピークがより高い周波数へ移行することが知られている。一方で、フロセミド負荷によりこの現象は低音に変位する。従って、トーンバーストによる F-VEMP 検査では、刺激周波数によって結果に影響が生じる可能性がある。内リンパ水腫陽性群のフロセミド投与前後の cVEMP 検査の周波数応答を見てみると、投与前の周波数応答のピークは 1000Hz であったが、投与後のピークは 700Hz と低音域に変位した。各周波数における投与前後の振

幅を比較すると、500Hzにおいて投与後に内リンパ水腫陽性群で振幅の増大を認め、投与前後で統計学的有意差を認めた。500Hzトーンバースト音刺激によるフロセミド投与後の改善率は、正常群では $-15.3 \pm 25.6\%$ で、内リンパ水腫群では $23.2 \pm 50.6\%$ であった。Cutoff値を22.0%とすると、感度63.6%、特異度90%となり、十分に臨床応用可能である。

F. 健康危険情報について

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Seo T, Saito K, Doi K. Intractable persistent direction-changing geotropic nystagmus improved by lateral semicircular canal plugging. Case Reports in Otolaryngology In press.
- Saka N, Seo T, Ohta S, Sakagami M. Is a pulling sensation in the anteroposterior direction associated with otolith dysfunction? Acta Otolaryngol 134: 233-7, 2014.
- 土井 勝美. [よくわかる遺伝子]体質と疾患—メニエール病. JOHNS 30: 775-778, 2014.
- 土井 勝美. 難治性めまいへのアプローチ—メニエール病の外科治療. Equilibrium Res. 73: 8-15, 2014.
- 佐藤 満雄, 土井 勝美. 前庭神経切断術を施行した難治性メニエール病の1例. Equilibrium Res. 73: 55-60, 2014.
- 佐藤 満雄, 小林 孝光, 齋藤 和也, 今井 貴夫, 土井 勝美. 経乳突アプローチによる上半規管裂隙閉鎖例. 耳鼻臨床 107: 185-189, 2014.
- 瀬尾 徹. 良性発作性頭位めまい症の外科的療法. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 86:1004-1008, 2014.
- 瀬尾 徹. 前庭誘発筋電位 (VEMP). 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 86: 726-733. 2014
- 瀬尾 徹. 前庭障害を疑うが温度眼振検査では正常だった。前庭機能障害はないのか? JOHNS 30:1159-1161, 2014.
- Seo T, Kobayashi T, Miyashita M, Saito K, Doi K. Results on video head impulse test differ from those on caloric testing in the patients with Meniere's disease. Inner Ear Biology Workshop, Kyoto, Japan. 2014
- Seo T, Doi K. Utricular lesions confirmed by oVEMP in the patients with BPPV. The 28th Barany society meeting. Buenos Aires, Argentina. 2014
- Seo T, Kobayashi T, Miyashita M, Saito K, Doi K. Clinical features of persistent geotropic positional changing nystagmus. —so called light cupula—. The 15th Japan-Korea Joint meeting of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul, Korea. 2014
- Seo T, Kobayashi T, Sato M, Miyashita M, Saito K, Doi K. Measurement of oVEMP in the inverted position. Association for Research in Otolaryngology 37th Annual Midwinter Meeting. San Diego, USA. 2014
- 瀬尾 徹、白石 功、小林孝光、宮下美恵、土井勝美. 良性発作性頭位めまい症の持続するふらつき—oVEMPによる検討— 第73回日本めまい平衡医学会総会 11/5-7. 2014 横浜市.
- 白石 功、小林孝光、宮下美恵、瀬尾 徹、土井勝美. cVEMPおよびvHITで確認した下前庭神経炎の1症例 第73回日本めまい平衡医学会総会 11/5-7. 2014 横浜市.
- 小林孝光, 白石功, 佐藤満雄, 齋藤和也, 瀬尾徹, 土井勝美. 手術加療を行った難治性めまいの2症例 第73回日本めまい平衡医学会総会 11/5-7. 2014 横浜市.
- 瀬尾 徹、小林孝光、宮下美恵、齋藤和也、土井勝美. 一側性前庭疾患における温度眼振検査と video head impulse 検査との比較 第24回日本耳科学会総会 10/15-18, 2014 新潟市.
- 瀬尾 徹、小林孝光、宮下美恵、齋藤和也、土井勝美. 一側性メニエール病における video head impulse 検査 第331回日耳鼻大阪地方連合会 12/6, 2014 大阪市.
- 白石 功、小林孝光、宮下美恵、瀬尾 徹、土井勝美. cVEMPおよびvHITで確認し

2. 学会発表

えた下前庭神経炎の1症例 第330回日耳鼻大阪地方連合会 9/6, 2014 大阪市.

- 瀬尾 徹、小林孝光、宮下美恵、佐藤満男、齋藤和也、土井勝美. 外側半規管クプラ結石症の患側に関する検討. 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会 5/14-17, 2014 福岡市.
- 宮下美恵、瀬尾 徹、小林孝光、佐藤満男、齋藤和也、土井勝美. 聴神経腫瘍に対する内耳機能検査の検討—とくに cVEMP と oVEMP について 第115回日本耳鼻咽喉科学会総会 5/14-17, 2014 福岡市.
- 瀬尾 徹、小林 孝光、佐藤 満雄、宮下美恵、齋藤 和也、土井 勝美. 上下に揺

れるめまいを訴える患者の VEMP. 第76回耳鼻咽喉科臨床学会総会 6/26-27, 2014 盛岡市.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究要旨

メニエール病の内リンパ水腫の画像診断はシーメンス社の3テスラMR装置を用いて、我々の施設において世界で初めて実現した。本研究では、この方法を他施設に広めるため、通常の保険診療範囲内で施行可能な通常量ガドリニウム造影剤静注による撮像プロトコール移植用ディスクと画像評価法の詳細なマニュアルの作成を最初に行ない、それらを富山大学、奈良医大、近畿大学関連の府中病院、山口大学、信州大学などの複数の施設に配布した。

初期のMR画像については、画像ファイルを名古屋大学まで送付し、名古屋大学で画質の妥当性評価を行った。画像評価法についても、従来は主観的に評価してきたが、本研究で内リンパ水腫の面積測定法を開発し、論文化した。今後、この比較的簡便に行える面積測定法を普及させていこうと考えているが、より理想的な内リンパ水腫の体積測定についても開発をすすめ、学会発表を行った。

今後は、多施設でのMR画像による内リンパ水腫の程度と症状の相関についてのデータ蓄積と解析が重要となる。さらに簡便な撮像法、評価法の開発を続けるとともに、多施設への本検査の啓蒙活動を続ける予定である。

A. 研究目的

シーメンス社の3テスラMR装置を用いたメニエール病の内リンパ水腫の画像診断を、我々が世界で初めて実現した。この方法を他施設に広めるため、本研究では通常の保険診療範囲内で施行可能な通常量ガドリニウム造影剤静注による撮像プロトコール移植用ディスクと画像評価法の詳細なマニュアルを作成する。また、従来は得られたMR画像から内リンパ水腫を主観的に評価してきた。内リンパ水腫の面積測定法については、すでに開発を終了して論文化しているが、本研究ではこの比較的簡便に行える面積測定法を普及させると同時に、より理想的な内リンパ水腫の体積測定法についても開発をすすめる。

B. 研究方法

名古屋大学のMR検査室、診療放射線技師の協力のもと、内リンパ水腫画像診断のマニュアルを作成した。パルスシークエンスパラメーターについては、シーメンス社の各種3テスラ装置（現在3機種）において、微妙な設定の違いがあるため、すべて動作確認上、機種ごとのパルスシークエンスパラメーター移植用CDを作成した。メーカーの協力も得て、妥当性をチェックした。また、富山大学、奈良医大、近畿大学関連の府中病院、山口大学、信州大学で撮影した初期MR画像の妥当性の評価を行った。

MR画像の評価方法については、既報の内リンパ水腫の面積測定法を拡張して、内リン

パ水腫の体積測定法を開発し、複数の観察者による測定間での相関とともに、より短時間撮影での体積測定結果と、従来法による面積測定結果との相関を検討した。

（倫理面への配慮）

各施設で倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

撮像プロトコールの移植を富山大学、奈良医大、近畿大学関連の府中病院、山口大学、信州大学に行い、同時にマニュアルや内リンパ水腫画像診断関係の最近の論文をまとめたreviewの配布を行った。さらに、埼玉医大、総合上飯田第一病院、刈谷豊田病院などシーメンス社の装置を有する施設にも撮像プロトコールを送り、撮像可能施設を増やしている。撮像プロトコールには、すでに広く学術論文として公開されている方法に加えて、撮像のコツや論文に書ききれない詳細なパラメーター設定条件を記載し、臨床実地において撮像法を移植する際に極めて意義が大きいと考えられる。

また、内リンパ水腫画像の評価法については、面積測定法をマニュアルに記載しているが、各施設で習熟するまでサポートが必要と思われる。理想的な内リンパ水腫画像の体積測定についても、開発を進めた。現在の体積測定法は手間と時間がかかるので、他施設に普及させるため、より簡便な体積評価方法の開発を進める予定である。

さらに、内リンパ水腫の有無の判定法についても、名古屋大学で以前に作成した判定法をマニュアルに記載してあるが、迷路奇形のある症例では、判定に問題があることもわかったので、改良を進めている。