

图2

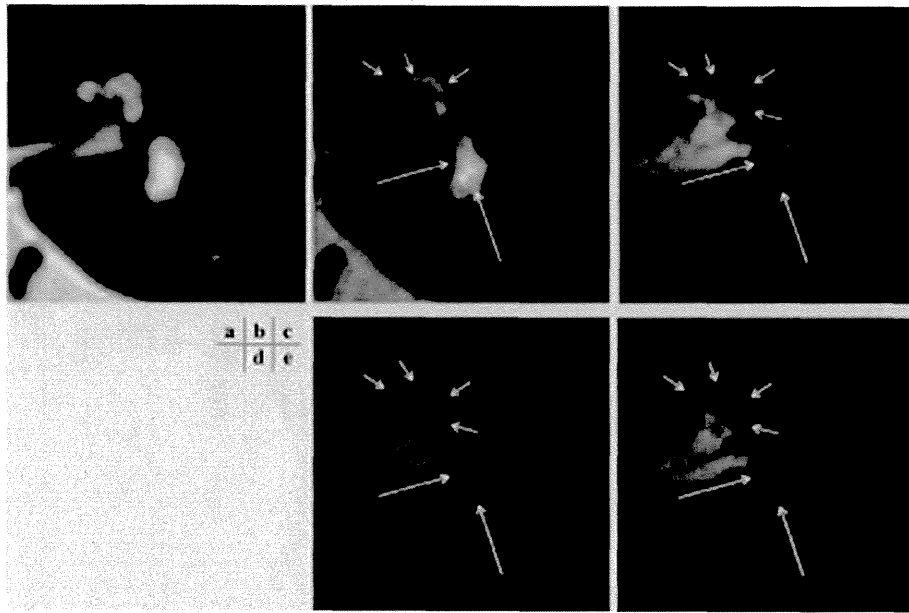
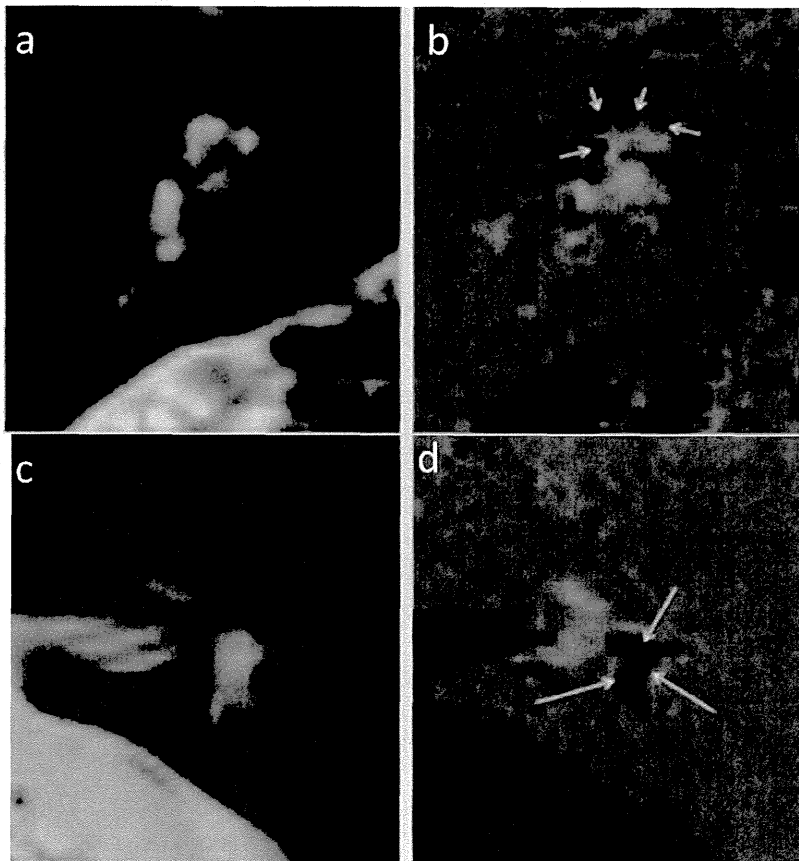


图3



10. 一側性メニエール病患者における標準的な 内耳形態画像(テンプレート)の開発

大崎康宏、今井貴夫、宇野敦彦、堀井 新 (大阪大)、山中敏彰、北原 糺 (奈良医大)

[はじめに]

内リンパ水腫疾患を対象とした内耳造影MRI撮影が普及しつつあるが、水腫の程度を評価するためには3D撮影した画像を適切な面でスライスし、水腫の範囲を目視でトレースするなどの手動的な操作が必要となる。一例ごとに同様の処理を反復しないといけないため煩雑であり、また厳密には検者の主観を排除できない。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っている[1]。内耳造影MRIに限らず内耳画像をより客観的に評価するためには、標準的な内耳形態を三次元的に定義する(テンプレート)ことが必要となる。健常者におけるテンプレート作成が望ましいが、今回我々は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ので報告する。

[対象と方法]

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General Electrics社製の4機種(3テスラMRI装置)で撮影されていた。撮影されたうち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(IRB#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。

[結果]

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。

[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、本発表のように内耳テンプレートを作成できたものと考えられる。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。

[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(内耳テンプレート)を作成した。今後、内耳造影MRI画像における造影効果の客観的評価などに活用する予定である。

[参考文献]

1: Evans AC, Collins DL, Mills SR, Brown ED, Kelly RL and Peters TM. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. Proc IEEE Nucl Sci Symp Med Imag Conf 108, 1877-1878 (1993).

11. メニエール病内耳テンプレート画像を用いた内耳造影MRI画像の半定量的評価法の開発

大崎康宏、今井貴夫、宇野敦彦、堀井 新 (大阪大)、山中敏彰、北原 糺 (奈良医大)

[はじめに]

我々は一側性メニエール病患者59例118耳のCISS画像を用いて、標準的な内耳形態画像(テンプレート)を作成した。本発表では、テンプレートをもち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ので報告する。

[対象と方法]

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を施行した一側性メニエール病症例59例のうち、同一の3テスラMRI装置で撮影された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、全員静注法で検査されていた。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(IRB#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。

[結果]

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。

[考察]

内耳全体よりも前庭から造影指数を計算したほう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[1]。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。

[結論]

症例・画像を増やして検討する必要があるが、本法は内耳造影MRI結果を客観的に評価できると考えられる。

[参考文献] 1: 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.* 2013; 133(9): 924-929.

12. メニエール病の診断基準におけるグリセロールcVEMPに関する研究

室伏利久, 小宮山櫻子, 林 裕史 (帝京大学溝口病院耳鼻咽喉科)

[はじめに]

メニエール病は、その基礎に内耳における内リンパ水腫をもつ原因不明の難治性疾患であり、その診断にあたっては、内耳の内リンパ水腫を証明することが望ましい。内リンパ水腫推定の検査法としては、グリセロールテスト、フロセミドテスト、蝸電図が報告されてきた。基本的には、グリセロールテストと蝸電図が蝸牛、フロセミドテストが半規管の内リンパ水腫を推定するものである。

したがって、病理学的に最も内リンパ水腫の頻度が高いとされる耳石器における内リンパ水腫推定には検査法の開発あるいは改良が必要であった。これまでの検査法の改良による方法として、グリセロール負荷に際して、純音聴力検査に加えてcVEMP検査を行う方法が考案されてきた¹⁾⁻⁴⁾。しかし、その方法は、普及しておらず、また、方法も個々の研究者によって異なっている。このため、グリセロール負荷法の統一など、検査法としての標準化が求められている。また、グリセロール負荷を要しないより簡便な内リンパ水腫推定法の開発も望まれている。

今回、われわれは、これまでに報告されているグリセロール負荷VEMPに関する既報の学術論文のグリセロール負荷法ならびに判定法を検討し、また、cVEMPと内リンパ水腫に関するグリセロール負荷以外の知見も総合することにより、グリセロールcVEMP法標準化にむけた試案を作成し、さらに、その試案に基づいて、メニエール病症例において検討を行った。その結果について報告する。

[対象と方法]

① 既報の学術論文の検索

Pubmedなどの文献検索システムにより、メニエール病における耳石器における内リンパ推定法としてグリセロール負荷を行った論文を検索し、その方法を比較検討した。複数の論文がある場合にも、同一グループによる同一方法と考えられる場合には、そのうちの一つをとりあげた、

② グリセロールcVEMP法試案によるグリセロールcVEMP検査

文書による説明を行い、同意を得たメニエール病症例4例について検査を行った。4例はすべて女性で、年齢は、57～70歳であった。

グリセロール負荷は、10%glycerol 500mlを2時間かけて点滴静注投与し、投与前と2時間後にcVEMPを測定した。測定にあたっては、基本的には、国際ガイドラインに準拠した⁵⁾⁶⁾。刺激音は気導音を用い、500Hzならびに1000Hzのショートトーンバースト(STB)(125dB SPL)を使用した。刺激頻度は5Hzで、1回の測定の加算回数は100回とし、再現性の確認のため、2回ずつ測定した。測定した反応p13-n23の振幅は、刺激音提示直前の20msecにおける整流波形から算出した背景筋活動により補正した。また、500HzSTBと1000HzSTBからcVEMPのtuningを推定するため、

以下の公式により500-1000 cVEMP slopeを算出した7)。

$$500-1000 \text{ cVEMP slope} = 100(\text{CA}500-\text{CA}1000)/(\text{CA}500+\text{CA}1000)$$

ただし、CA500(1000)は、500(1000)Hz刺激時のp13-n23お補正振幅値である。

本研究は、帝京大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。

[結果]

① 既報学術論文の検索ならびにそれに基づく標準法試案

既報の論文として、Murofushi T et al.1)、Shojaku H et al.2)、Magliulo G et al.3)、Ban JH et al.4)の方法を比較検討した(表1)。報告では、経口法と点滴静注法があり、グリセロール投与後のcVEMP再測定は、2時間後ないし3時間後とされている。測定のパラメータは、振幅が主体であった。検査の陽性率に関しては、著しい差異は認めなかった。

これらの方法を検討し、薬剤の血中への投与量が正確であること、再検査までの時間がやや短いこと、静注用の薬品が製品化されていることから、今回の試案では、10%グリセロール注射液500mlを2時間で点滴静注し、その前後でcVEMPを測定することとした。なお、メニエール病では、cVEMPのtuningが健常者と異なり、500Hzからより高い周波数側にbest frequencyが変化する傾向のあること8)、この傾向が、利尿剤負荷で正常化すると報告9)があり、このtuningの変化も内リンパ水腫推定のためのパラメータとなり得るかを検討するため、通常の500HzSTBに加えて1000HzSTBについても検討することとした。また、陽性(positive)の判定基準は、振幅についてはShojaku et al.2)に従い、CApost/CApre>1.56とした。さらに、前述の500-1000 cVEMP slopeが、グリセロール投与前異常で、投与後に正常化したものをtuningに関して陽性とした。500-1000 cVEMP slopeの正常範囲はMurofushi et al. 7)に従い、-19.6~31.9とした。

② グリセロールcVEMP法試案によるグリセロールcVEMP検査結果

今回検討した、代表例の結果を図1に、4症例の結果のまとめを表2に示す。患側の5耳のうち、500HzSTBの振幅で陽性と判定されたものは2耳40%であった。1000Hzでは20%であった。グリセロール投与後のslope正常化で陽性とされたものは患側5耳のうち1耳であったが、この耳は、500Hz振幅では陽性となっていなかった。2つの判定法を総合しての患耳における陽性率は、60% (3/5)であった。なお、表の右端に、投与前のslopeが<-19.6であったものを陽性とする、この基準による陽性耳とグリセロールcVEMPによる陽性耳は一致した。

[考察]

メニエール病において耳石器、とくに球形嚢は、高頻度に内リンパ水腫を認めることが知られている10)。したがって、球形嚢における内リンパ水腫を正確に診断することは、メニエール病を確実に、

しかも早期に診断することにつながると期待される。蝸牛における内リンパ水腫推定法の一つであるグリセロールVEMPは2001年ころから行われてきたが、現時点では、その報告は少数であり、また、検査法の標準化の試みはなされてこなかった。難治性平衡機能障害に関する調査研究班においてその標準化を目指すことは、きわめて意義深いものとする。今回は、製剤のavailabilityや検査時間の短縮の観点から、10%glycerol 500mlを2時間かけて点滴静注する方法を採用した。

また、今回は、判定のパラメータとして、新たに、cVEMPのtuningのメニエール病における変化という観点からの検討を行った。メニエール病では、cVEMPのbest frequencyが500Hzから1000Hz方向にシフトすること、このシフトが利尿薬投与で正常化することは知られており、この周波数特性の変化を数値化するにあたって、Murofushi et al.が2009年に発表している7) 500-1000 cVEMP slopeをその指標として採用した。このslopeも基準に含めることで、グリセロールVEMPの陽性率が上がる可能性が示唆された。このslopeの内リンパ水腫推定に関する意義については、今後さらに検討してゆく価値があるものと考えられた。

[結論]

1. 耳石器における内リンパ水腫推定法としてこれまでに報告されてきたグリセロール(負荷)VEMPについて検討した。
2. 静注法により、負荷前と2時間後にcVEMPを測定する方法を標準化に向けた試案として暫定的に採用し、実際の症例において検討した。
3. 自験例において、評価のパラメータとして、補正振幅値に加えて、tuningの変化についても検討することによって陽性率が向上する可能性が示唆された。
4. Tuningそのものが、グリセロール負荷なしで、内リンパ水腫を推定する根拠となり得るのか今後検討する余地があるものと考えられた。

[参考文献]

- 1) Murofushi T et al. Glycerol affects vestibular evoked myogenic potentials in Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx* 28:205-208, 2001.
- 2) Shojaku H et al. Clinical usefulness of glycerol vestibular-evoked myogenic potentials: preliminary report. *Acta Otolaryngol Suppl* 545:65-68, 2001.
- 3) Magliulo G et al. Vestibular evoked myogenic potentials and glycerol testing. *Laryngoscope* 114:338-343, 2004.
- 4) Ban JH et al. Glycerol pure tone audiometry and glycerol vestibular evoked myogenic potential: representing specific status of endolymphatic hydrops in the inner ear. *Eur Otorhinolaryngol* 264:1275-1281, 2007.
- 5) Papathanasiou ES et al. International guidelines for the clinical application of cervical

vestibular evoked myogenic potentials: An expert consensus report. Clin Neurophysiol 125:658-666, 2014.

- 6) 室伏利久 他. cVEMP の臨床応用に関する国際ガイドラインについて. Equilibrium Res 73:485-495, 2014.
- 7) Murofushi T et al. Does migraine-associated vertigo share a common pathophysiology with Meniere's disease? Study with vestibular evoked myogenic potential. Cephalalgia 29:1259-1266, 2009.
- 8) Rauch SD et al. Vestibular evoked myogenic potentials show altered tuning in patients with Meniere's disease. Otol Neurotol 25:333-338, 2004.
- 9) Node M et al. Frequency dynamic shift of vestibular evoked myogenic potentials in patients with endolymphatic hydrops. Otol Neurotol 26:1208-1213, 2005.
- 10) Okuno T et al. Localization, frequency, and severity of endolymphatic hydrops and the pathology of the labyrinthine membrane in Meniere's disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 96:438-445, 1987.

図表の説明

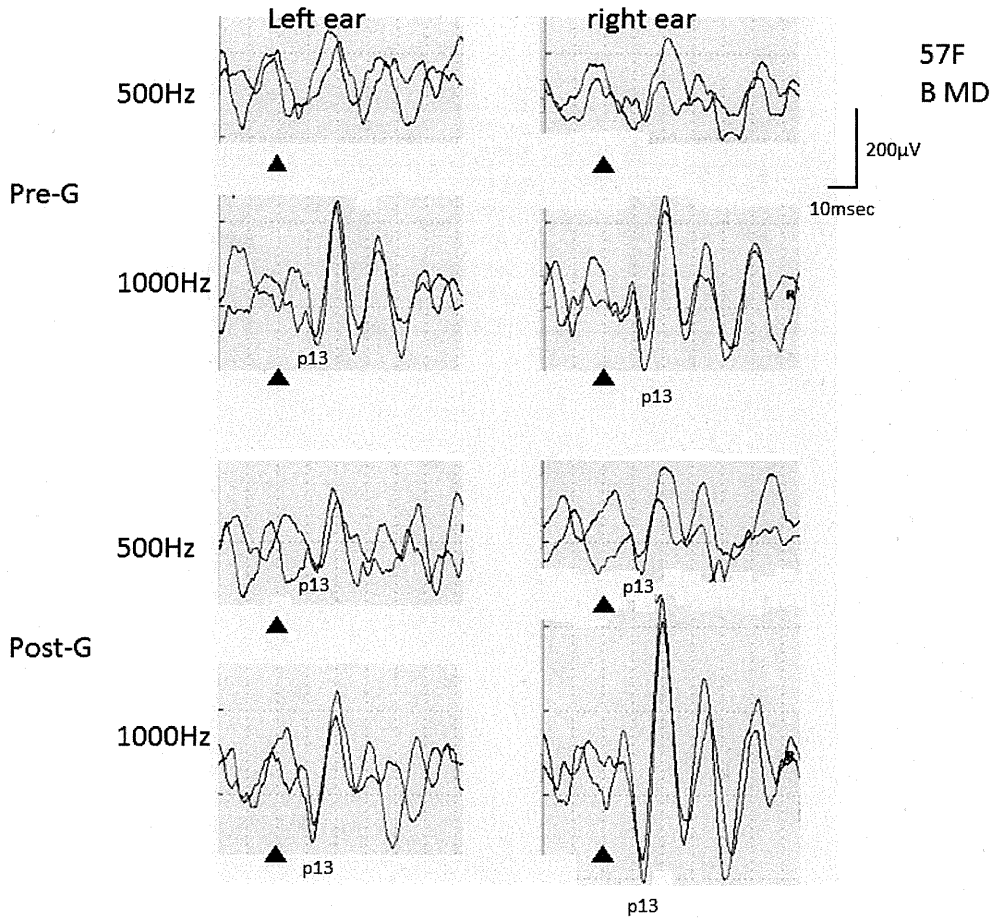
図 症例 1 のグリセロール投与前後のcVEMP

表 1 グリセロールcVEMP文献

表 2 グリセロールcVEMPの結果のまとめ

イタリックは健側をあらわす。

図1



著者	発行年	方法
Murofushi T et al.	2001	経口1.3g/kg 3時間後に再測定
Shojaku H et al.	2001	DIV 10%グリセロール500ml 2時間、1,2時間後に再測定
Magliulo G et al.	2004	経口1.5g/kg 0.5, 1, 2時間後に再測定
Ban JH et al.	2007	経口1.3g/kg 2時間後に再測定

表2 グリセロールcVEMPの結果のまとめ
 イタリックは健側をあらわす。

症例番号	年齢	性別	患側	刺激耳	500Hz 振幅	1000Hz振幅	投与後slope	総合判定	投与前slope
1	57	F	両	右	positive	positive	negative	positive	positive
				左	positive	negative	negative	positive	positive
2	67	F	右	右	negative	negative	negative	negative	negative
				左	<i>negative</i>	<i>negative</i>	<i>negative</i>	<i>negative</i>	<i>positive</i>
3	70	F	右	右	negative	negative	positive	positive	positive
				左	<i>negative</i>	<i>negative</i>	<i>negative</i>	<i>negative</i>	<i>negative</i>
4	70	F	右	右	negative	negative	negative	negative	negative
				左	<i>positive</i>	<i>negative</i>	<i>positive</i>	<i>positive</i>	<i>positive</i>

13. 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

將積日出夫、高倉大匡、坪田雅仁、渡辺行雄

富山大学耳鼻咽喉科

[はじめに]

2008年に改訂されたメニエール病の診断基準において、メニエール病確実例の診断に当たっての注意事項として、グリセロール検査、蝸電図検査、フロセミド検査等の内リンパ水腫推定検査を行うことが推奨された¹⁾。2011年版メニエール病診療ガイドライン²⁾では、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 検査が追加された。VEMP を用いた 2 種類の内リンパ水腫推定検査の有効性はそれぞれ報告されている^{2)~6)}が、同等性について検討した研究はみられない。そこで本研究では、2 種類の内リンパ水腫推定検査の診断学的有用性を比較するためにメニエール病確実例で両検査を比較検討した。

[対象と方法]

富山大学耳鼻咽喉科を一側性メニエール病にて受診した 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。VEMP 検査の音刺激には 105dBnHL のクリック音を用い刺激頻度は 5 Hz として 200 回加算を行った。対側耳には 30dBnHL のマスキングを負荷した。胸鎖乳突筋の吻尾側 2 分の 1 と胸骨頭附着部に記録電極を貼付し、頸部捻転位で記録した。ラシックス負荷前後の積分筋電図で補正した p13-n23 波頂間振幅の比を求め、振幅前後比が 1.38 以上または 0.58 以下の場合にフロセミド VEMP 検査が陽性と判定した。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。VEMP 検査の刺激および記録条件はフロセミド VEMP 検査と同一とした。グリセロール負荷前後の積分筋電図で補正した p13-n23 波頂間振幅の比を求め、振幅前後比が 1.56 以上または 0.39 以下の場合にグリセロール VEMP 検査陽性と判定した。

[結果]

フロセミド VEMP 検査では 5 例中 4 例が患側陽性と判定された。1 例で健側が陽性であった。グリセロール VEMP 検査では 5 例中 3 例で患側が陽性であり、健側陽性と判定されたもの見られなかった。患側が両検査とも陽性を示したのは 3 例 (60%) であり、両検査とも陰性を示したのは 1 例 (20%) であった。フロセミド VEMP 検査のみが陽性を示したのは 1 例 (20%)、グリセロール VEMP のみが陽性を示したものはなかった。患側が両検査とも陰性を示したのは 4 例 (80%)、フロセミド VEMP のみが陽性を示したものが 1 例 (20%) に認められた。両検査の一致率は健側、患側とも 5 例中 4 例

(80%)と高率であった。

[考察]

これまで内リンパ水腫疾患に対するグリセロール VEMP 検査は 4 施設から報告されている。Shojaku 他²⁾は、一側性メニエール病 15 例と遅発性内リンパ水腫 7 例に対して本研究と同一の方法でグリセロールを点滴静注したところ、メニエール病の患側では、8 例 (53%) が陽性を示し、健側では 1 例 (7%) が陽性であり、患側で優位に陽性率が高いことを明らかとした。一方、遅発性内リンパ水腫では患側では 4 例 (57%) が陽性であった。Murofushi 他³⁾は、一側性メニエール病 17 例に対して 1.3g/Kg のグリセロールを経口投与し、投与前と投与 3 時間後の VEMP 振幅をそれぞれ Aa、Ab として変化率=(Ab-Aa)/(Aa+Ab)x100 を検討した結果、患側では 7 例 (41%)、健側では 4 例 (24%) が陽性であった。Magliulo 他⁴⁾は、メニエール病 38 例 76 耳に対して 1.5g/Kg のグリセロールを経口投与し、投与前と投与 1 時間後、2 時間後の VEMP の変化を検討した。その結果、76 耳中 28 耳 (37%) で VEMP 振幅の増大がみられた。Ban 他⁵⁾は、一側性メニエール病 28 例と前庭神経炎 11 例に対して、1.3g/Kg のグリセロールを経口投与し、投与前と投与 2 時間後の VEMP 振幅の変化率を比較した。その結果、VEMP 振幅はメニエール病の患側では 13 例 (46%)、健側では 5 例 (18%) が陽性を示したが、前庭神経炎では陽性を示さなかった。このように、報告毎にグリセロールの投与量、投与方法、VEMP 振幅変化の判定基準が異なるが、いずれもグリセロール VEMP 検査は球形嚢の内リンパ水腫の推定に役立つことが報告された。

フロセミド VEMP 検査は 1 施設からのみ報告された。Seo 他⁶⁾は一側性メニエール病 25 例に対してフロセミド 20mg を静注前と 60 分後の VEMP 振幅の変化率を検討した。その結果、メニエール病の患側では 10 例 (40%)、健側では 6 例 (24%) が陽性と判定された。グリセロール VEMP 検査の報告では、患側の陽性率は 37%~53% であり、Seo 他⁶⁾のフロセミド VEMP 検査の陽性率はほぼ同等であったと考えられた。

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% であることが明らかとなった。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る。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。

[結論]

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。

[参考文献]

- 1) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 前提機能異常に関する調査研究班 (2008~2010 年度) 編.:メニエール病診療ガイドライン 2011 年度版.
- 2) Shojaku H, Takemori S, Kobayashi K, et al.: Clinical usefulness of glycerol vestibular-evoked myogenic potentials: Preliminary report. *Acta Otolaryngol Suppl* 545:65-68, 2001.
- 3) Murofushi T, Matsuzaki M, Takegoshi H.: Glycerol affects vestibular evoked myogenic potentials in Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx* 28:205-208, 2001.
- 4) Magliulo G, Cuiuli G, Gagliardi S, et al.: Vestibular evoked myogenic potentials and glycerol testing. *Laryngoscope* 114:338-343, 2004.
- 5) Ban J H, Lee J K, Jin S M.: Glycerol pure tone audiometry and glycerol evoked myogenic potential: representing specific status of endolymphatic hydrops in the inner ear. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264:1275-1281, 2007.
- 6) Seo T, Node M, Yukimasa A, et al.: Furosemide loading vestibular evoked myogenic potential for unilateral Meniere's disease. *Otol Neurotol* 24:283-288, 2004.

14. フロセミド負荷 VEMP の刺激周波数に関する検討

瀬尾 徹、白石 功、小林孝光、北野睦三、土井勝美

近畿大学医学部耳鼻咽喉科

[はじめに]

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[1]。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) 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[2]。フロセミド負荷 VEMP は、フロセミド 20mg 投与前後の cVEMP 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[3]。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[4] (2003、Seo ら)。このような利尿剤負荷前後の cVEMP 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[5, 6]。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[7, 8] (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[8] (2005、Node ら)。すなわちフロセミド負荷 VEMP 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、フロセミド負荷 VEMP に対する適切な刺激周波数を検討することである。

[対象と方法]

内リンパ水腫群として、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 の周波数応答を求めた。周波数応答の測定の際の条件は表 1 に示す。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 (図 1)。

[結果]

正常群における、フロセミド投与前後の cVEMP の周波数応答を示す (図 2)。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。次に内リンパ水腫患者群のフロセミド投与前後の cVEMP の周波数応答を示す (図 3)。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。

[考察]

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、フロセミド負荷 VEMP 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 [4]。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。

フロセミド負荷 VEMP 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 [9]。このようにフロセミド VEMP 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考える。

[まとめ]

1. 健常者において、フロセミドは cVEMP の周波数応答に影響を与えるものの、振幅の有意な変化はきたさない。
2. 内リンパ水腫患者において、フロセミド投与後の cVEMP の振幅は、500Hz トーンバースト音刺激において有意に改善した。
3. フロセミド負荷 VEMP は、500Hz のトーンバースト音刺激によって記録されることが望ましい。
4. フロセミド負荷 VEMP の評価において、改善率の cutoff 値を 22% とすると感度 63.6%、特異度 90% となる。
5. フロセミド負荷 VEMP は、内リンパ水腫を推定する検査として有用である。

[参考文献]

1. Okuno T, Sando I. Localization, frequency, and severity of endolymphatic hydrops and the pathology of the labyrinthine membrane in Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1987; 96: 438-445.
2. de Waele C, et al: Saccular dysfunction in Meniere's disease. *Am J Otol* 20; 223-232, 1999
3. Seo T, Yoshida K, Shibano A, Sakagami M. A possible case of saccular endolymphatic hydrops. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 61; 215-218, 1999
4. Seo T, Node M, Yukimasa A, Sakagami M. Furosemide loading vestibular evoked myogenic potential for unilateral Ménière's disease. *Otol Neurotol.* 24: 283-8. 2003.
5. Murofushi T, Matsuzaki M, Takegoshi H. Glycerol affects vestibular evoked myogenic potentials in Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx* 28; 205-208, 2001
6. Shojaku H, Takemori S, Kobayashi K, Watanabe Y. Clinical usefulness of glycerol vestibular-evoked myogenic potentials: preliminary report. *Acta Otolaryngol Suppl.* 545; 65-68, 2001
7. Rauch SD, Zhou G, Kujawa SG, Guinan JJ, Herrmann BS. Vestibular evoked myogenic potentials show altered tuning in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol.* 25; 333-8. 2004.
8. Node M, Seo T, Miyamoto A, Adachi A, Hashimoto M, Sakagami M. Frequency dynamics shift of vestibular evoked myogenic potentials in patients with endolymphatic hydrops. *Otol Neurotol* 26; 1208-1213, 2005
9. Seo T, Saka N, Sakagami M. Furosemide-loading vestibular evoked myogenic potential testing can suggest developing bilateral involvement of unilateral Meniere's disease. *Acta Otolaryngol.* 132: 632-6, 2012.

図表の説明

表 1 : VEMP の測定条件

図 1. VEMP の補正法

補正された振幅は、 Amp / iEMG で求められる。

図 2 : 正常群の cVEMP 周波数応答

フロセミド投与後、cVEMP の周波数応答のピークはやや高音に変位するが、各周波数においては振幅の変化は見られない。

図 3 : 内リンパ水腫患者の cVEMP の周波数応答

フロセミド投与後、cVEMP の周波数応答のピークは低音に変位する。投与後に振幅の増大が見られたのは 500Hz においてのみであった。

表1

- 頭部を刺激と反対側に捻転させた
- 加算回数: 50 – 100回
- 帯域フィルター: 5 Hz - 1k Hz
- 刺激音: トーンバースト (250, 500, 700, 1000, 1500, 2000Hz)
- 刺激音圧: 135 dB SPL
- 正規化補正法

図1

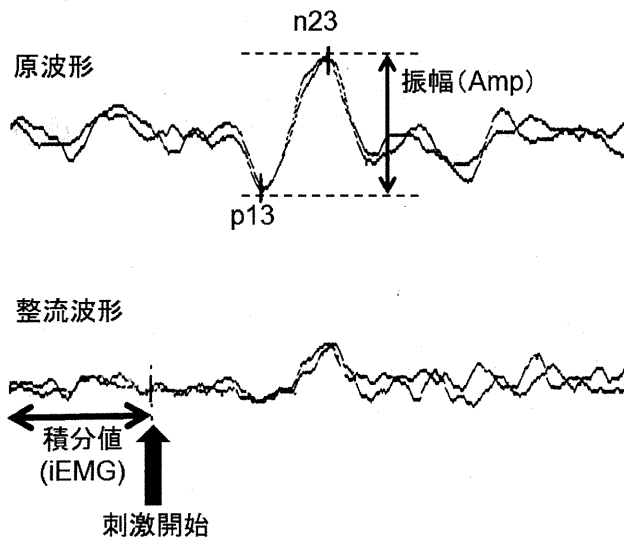


図2

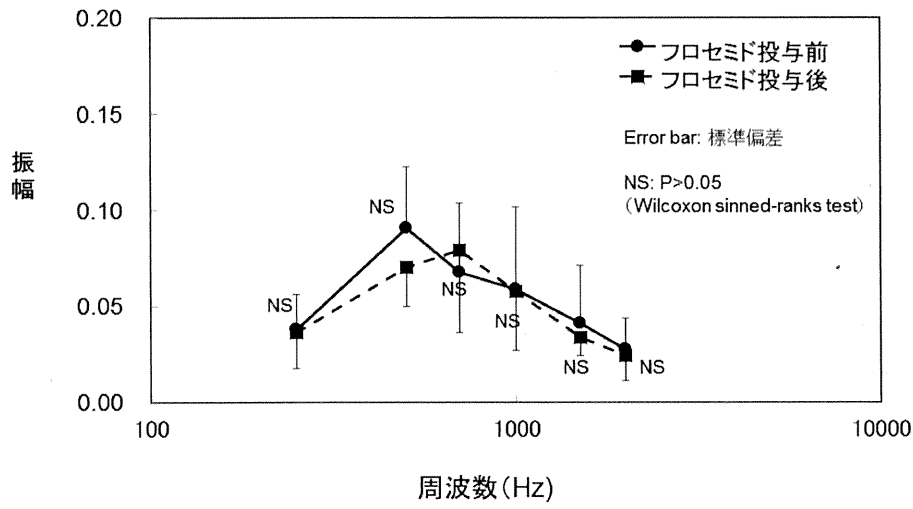
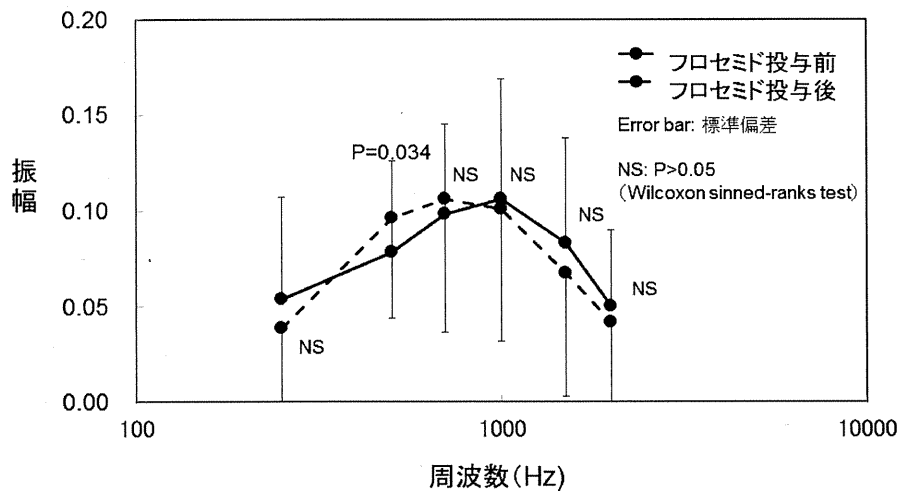


図3



15. 前庭神経炎および両側前庭機能障害についての疫学的検討

田浦晶子, 伊藤壽一 (京都大)

【はじめに】

前庭神経炎および両側前庭機能障害は著しい平衡障害をきたし、治療も困難である。しかしながら、現段階では両疾患にガイドラインはなく、疫学の詳細も不明である。そのため、両疾患について詳細な疫学的検討を行い、実態を明らかにした上でガイドラインを作成する必要がある。また検査方法についても従来の温度眼振検査では上前庭神経のみの検査であるため、下前庭神経障害については把握出来ないのが現状であった。しかし近年、cVEMP (前庭誘発筋電位)検査が開発¹⁾され、下前庭神経機能についての測定が可能になったため、今回cVEMP検査の有用性についても併せて検討した。

【対象と方法】

対象は2013年12月から2014年11月の1年間に本班研究16施設*および2009年から2013年の5年間に京大病院を受診した前庭神経炎189症例および両側前庭機能障害90症例に関して、年齢、性別およびカルテ記載より症状の程度、持続期間や cVEMP検査、重心動揺検査結果についてretrospectiveに検討した。

【結果】

前庭神経炎は男性94例女性95例で明らかな男女差は認めなかった。発症時年齢は20歳から82歳でみられ平均63歳であり、年齢分布では60歳以降に多く見られた。発症の季節では7-9月に多い傾向が見られた。また初診時の自覚的苦痛の程度についての問診では87%で苦痛を伴っていた。初診時の社会的適応を調べるために施行した日常生活の制限程度についての問診では56%で日常活動の制限を受けていた。さらにめまい症状も62%で1年間以上持続した。またcVEMP検査では62%に異常所見を認めた。

また両側前庭機能障害症例は男性43例女性47例で明らかな男女差は認めなかった。発症時年齢は15歳から85歳でみられ平均58歳であった。年齢分布では40歳代および70歳代に多く見られた。原因疾患としてはメニエール病が最も多く、次いで原因不明が多かった。また初診時の自覚的苦痛の程度についての問診では96%で苦痛を伴い、また初診時における日常生活の制限程度については78%で日常活動の制限を受けていた。めまい症状も81%で1年間以上持続した。症状持続期間が1年間未満の症例における原因疾患としてはメニエール病が71%と最も多かった。また症状が5年以上持続した症例では38%で原因疾患が不明であった。またcVEMP検査では70%に異常所見を認めた。重心動揺検査においても60歳以上の57%で異常所見を認め、そのうち4例で転倒歴を認め、60歳以上では検査所見からも著明な平衡障害を多くに認めた。